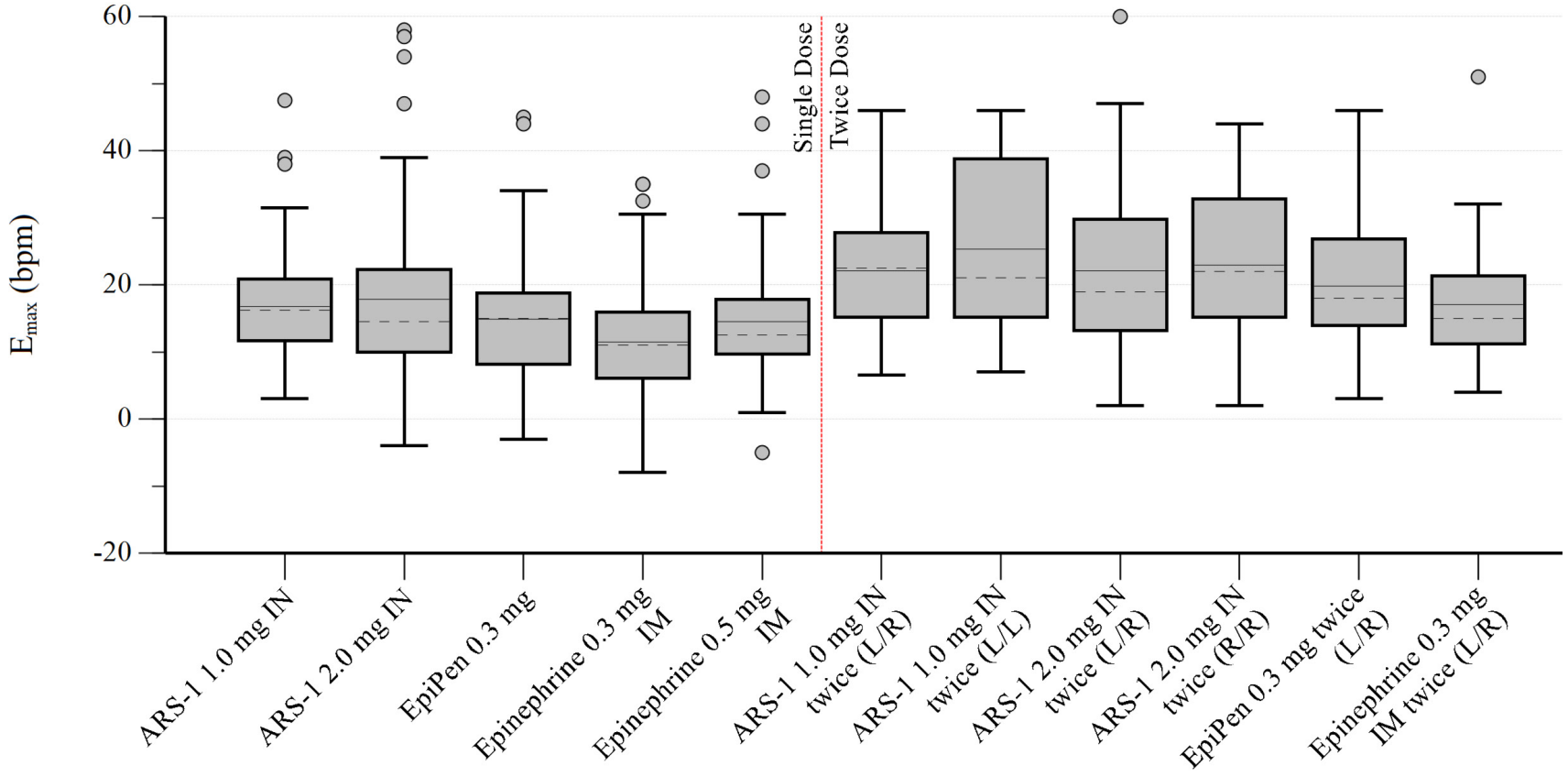


図 2.7.2-131 投与法別の PR に対する E_{max} の Box Plot

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 244

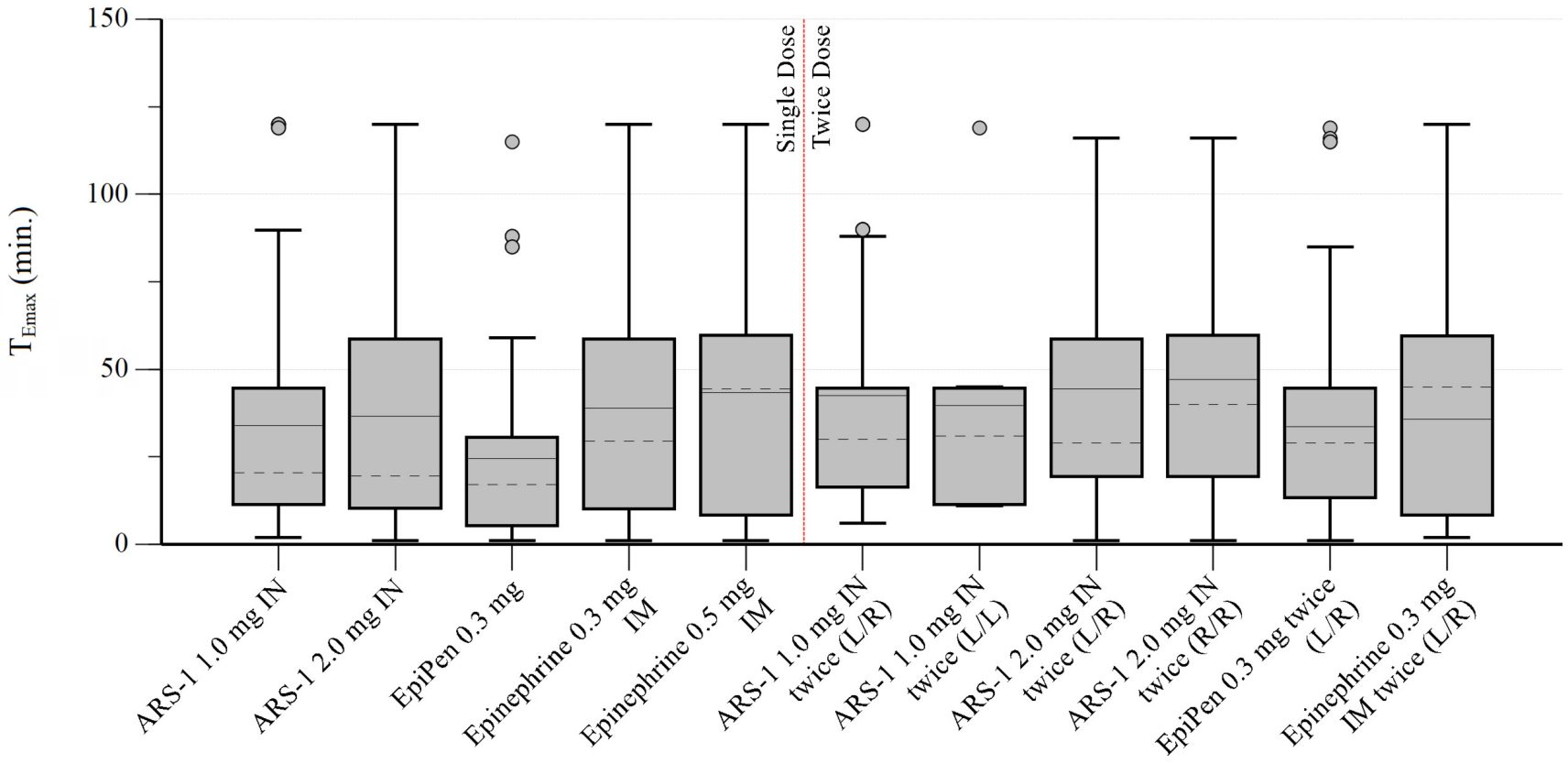


図 2.7.2-132 投与法別の PR に対する t_{Emax} の Box Plot

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 245

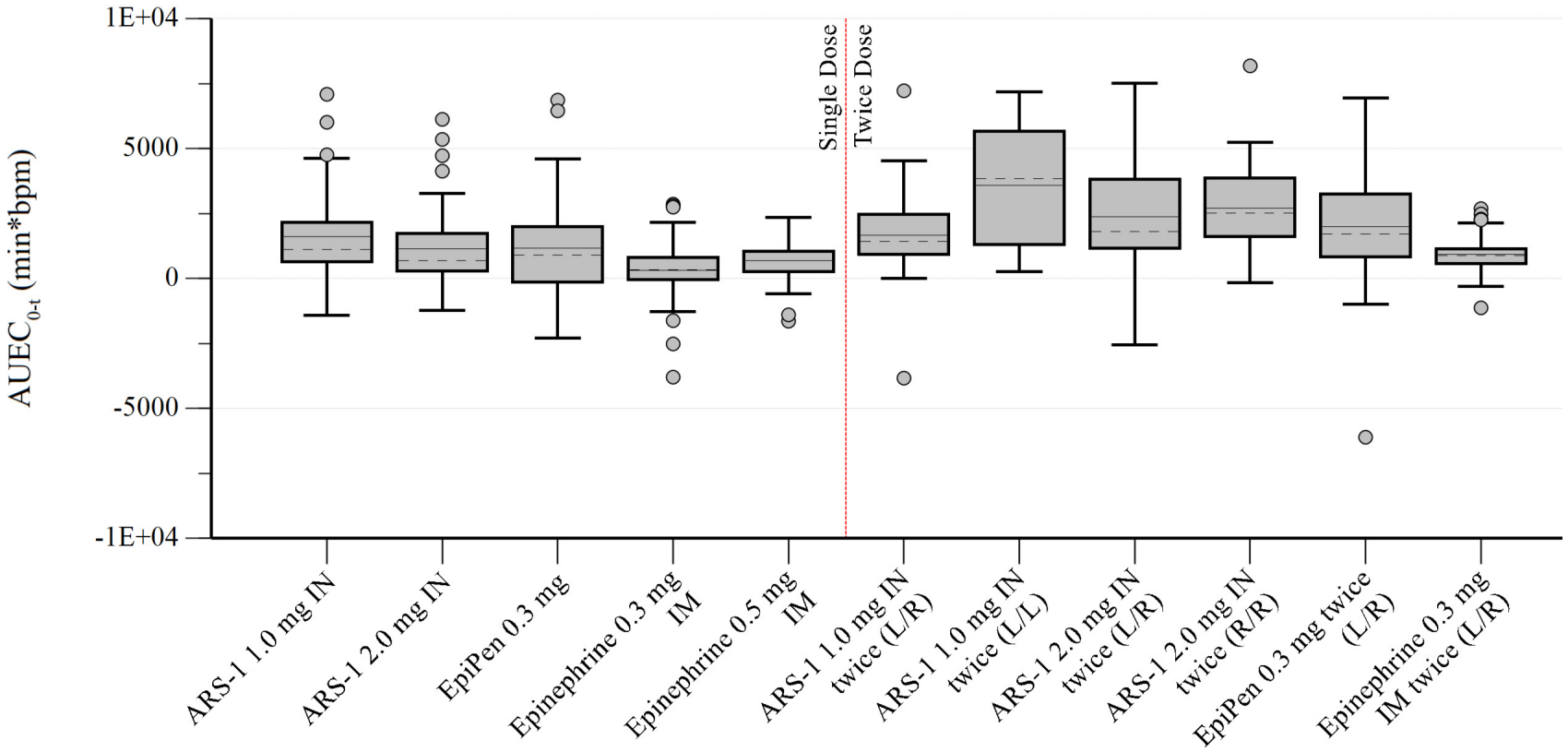


図 2.7.2-133 投与法別の PR に対する $AUEC_{0-t}$ の Box Plot

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 243

2.7.2.3.1.4.5 統合 PD の結論

SBP、DBP、PR に対する E_{max} はいずれもアドレナリン 0.3 mg IM より ARS-1 2.0 mg IN の方が高く、エピペン 0.3 mg と同程度以上であった。

2.7.2.3.1.5 統合 PK/PD 解析の結果

2.7.2.3.1.5.1 線形混合効果モデル

平均アドレナリン濃度に対する SBP、DBP、PR のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析の結果をそれぞれ表 2.7.2-289、表 2.7.2-290、表 2.7.2-291 に示す。

ヒステリシス曲線を、Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

表 2.7.2-289 平均アドレナリン濃度に対する SBP のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析の結果

Treatment	Study	Effect Level	Dependent Variable			
			Regression Mean ΔSBP vs Adrenaline Concentration			
			Estimate	P value	Lower 95% CI	Upper 95% CI
ARS-1 1.0 mg IN	EPI 03	Slope	0.0401	0.0268	0.00578	0.0744
		Intercept	0.900	0.669	-3.72	5.52
	EPI 07	Slope	0.0635	0.00847	0.0213	0.106
		Intercept	0.808	0.727	-4.35	5.97
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	EPI 07	Slope	0.0435	0.0144	0.0113	0.0757
		Intercept	10.2	0.00973	3.22	17.1
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	EPI 03	Slope	0.0215	0.0520	-0.000235	0.0432
		Intercept	5.83	0.0326	0.602	11.1
	EPI 07	Slope	0.0243	0.135	-0.00940	0.0579
		Intercept	1.19	0.676	-5.12	7.49
ARS-1 2.0 mg IN	EPI 15	Slope	0.0433	0.000106	0.0302	0.0563
		Intercept	-2.64	0.0866	-5.78	0.494
	EPI 16	Slope	0.0428	0.00280	0.0203	0.0653
		Intercept	-3.63	0.107	-8.27	1.01
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	EPI 15	Slope	0.0265	4.66E-05	0.0195	0.0336
		Intercept	0.707	0.624	-2.55	3.96
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	EPI 15	Slope	0.0293	< 0.00001	0.0236	0.0350
		Intercept	0.108	0.928	-2.60	2.82
Adrenaline 0.3 mg IM	EPI 03	Slope	0.0238	0.0161	0.00557	0.0420
		Intercept	-2.01	0.0604	-4.13	0.108
	EPI 15	Slope	0.00736	0.353	-0.0101	0.0249
		Intercept	-1.78	0.155	-4.42	0.862
	EPI 16	Slope	0.00800	0.223	-0.00616	0.0222
		Intercept	-0.253	0.781	-2.32	1.81
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	EPI 03	Slope	0.00924	0.185	-0.00533	0.0238
		Intercept	0.396	0.764	-2.50	3.30
Adrenaline 0.5 mg IM	EPI 03	Slope	0.0214	0.00641	0.00768	0.0351
		Intercept	-0.887	0.429	-3.31	1.53
	EPI 16	Slope	0.00931	0.0704	-0.00101	0.0196
		Intercept	-0.160	0.874	-2.46	2.14
EpiPen 0.3 mg	EPI 07	Slope	0.0274	0.0108	0.00826	0.0464
		Intercept	0.503	0.744	-2.93	3.94
	EPI 15	Slope	0.0180	5.15E-05	0.0132	0.0229
		Intercept	-1.81	0.00663	-2.93	-0.686
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	EPI 07	Slope	0.0320	6.59E-05	0.0222	0.0418
		Intercept	0.416	0.759	-2.60	3.44
	EPI 15	Slope	0.0218	0.000123	0.0151	0.0286
		Intercept	-2.53	0.0509	-5.08	0.0132

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 270

表 2.7.2-290 平均アドレナリン濃度に対する DBP のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析の結果

Treatment	Study	Effect Level	Dependent			
			Regression Mean ΔDBP vs Adrenaline Concentration			
			Estimate	P value	Lower 95% CI	Upper 95% CI
ARS-1 1.0 mg IN	EPI 03	Slope	-0.0214	0.181	-0.0547	0.0119
		Intercept	4.58	0.0458	0.107	9.06
	EPI 07	Slope	0.00812	0.618	-0.0270	0.0433
		Intercept	1.05	0.564	-2.88	4.99
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	EPI 07	Slope	0.0124	0.161	-0.00586	0.0308
		Intercept	3.83	0.0398	0.217	7.45
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	EPI 03	Slope	-0.0134	0.0494	-0.0268	-4.07E-05
		Intercept	7.15	0.000726	3.92	10.4
	EPI 07	Slope	0.00448	0.689	-0.0197	0.0287
		Intercept	2.13	0.279	-2.02	6.29
ARS-1 2.0 mg IN	EPI 15	Slope	-0.00321	0.210	-0.00859	0.00217
		Intercept	0.164	0.760	-1.01	1.34
	EPI 16	Slope	0.00367	0.541	-0.00981	0.0171
		Intercept	-0.989	0.428	-3.77	1.79
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	EPI 15	Slope	0.00221	0.0432	8.36E-05	0.00434
		Intercept	-0.245	0.552	-1.14	0.653
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	EPI 15	Slope	0.000384	0.528	-0.000941	0.00171
		Intercept	0.479	0.0937	-0.0991	1.06
Adrenaline 0.3 mg IM	EPI 03	Slope	-0.0270	0.0226	-0.0493	-0.00477
		Intercept	-0.542	0.647	-3.13	2.04
	EPI 15	Slope	-0.0284	1.63E-05	-0.0362	-0.0207
		Intercept	0.278	0.570	-0.789	1.34
	EPI 16	Slope	-0.0345	0.000538	-0.0481	-0.0209
		Intercept	0.649	0.464	-1.33	2.63
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	EPI 03	Slope	-0.0250	0.00114	-0.0370	-0.0129
		Intercept	1.24	0.272	-1.16	3.64
Adrenaline 0.5 mg IM	EPI 03	Slope	-0.0119	0.0713	-0.0250	0.00127
		Intercept	-1.06	0.327	-3.38	1.26
	EPI 16	Slope	-0.0185	0.00197	-0.0276	-0.00938
		Intercept	-0.196	0.826	-2.23	1.84
EpiPen 0.3 mg	EPI 07	Slope	-0.00922	0.147	-0.0223	0.00384
		Intercept	0.583	0.560	-1.57	2.74
	EPI 15	Slope	-0.0169	0.00148	-0.0254	-0.00843
		Intercept	-0.456	0.575	-2.23	1.32
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	EPI 07	Slope	-0.00772	0.0201	-0.0139	-0.00149
		Intercept	0.471	0.565	-1.29	2.23
	EPI 15	Slope	-0.00863	0.00159	-0.0130	-0.00425
		Intercept	-0.469	0.497	-1.97	1.03

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 272

表 2.7.2-291 平均アドレナリン濃度に対する PR のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析の結果

Treatment	Study	Effect Level	Dependent			
			Regression Mean ΔPR vs Adrenaline Concentration			
			Estimate	P value	Lower 95% CI	Upper 95% CI
ARS-1 1.0 mg IN	EPI 03	Slope	0.0327	0.0114	0.00896	0.0564
		Intercept	2.61	0.0817	-0.388	5.61
	EPI 07	Slope	0.0432	0.0358	0.00368	0.0828
		Intercept	4.40	0.0690	-0.433	9.24
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	EPI 07	Slope	0.0211	0.0591	-0.00103	0.0433
		Intercept	8.26	0.00404	3.48	13.0
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	EPI 03	Slope	0.0210	0.000459	0.0116	0.0304
		Intercept	6.31	3.41E-05	4.23	8.39
	EPI 07	Slope	0.0296	0.0840	-0.00500	0.0642
		Intercept	6.07	0.0629	-0.415	12.6
ARS-1 2.0 mg IN	EPI 15	Slope	0.0193	0.0259	0.00308	0.0354
		Intercept	2.93	0.118	-0.954	6.81
	EPI 16	Slope	0.0243	0.00710	0.00900	0.0396
		Intercept	1.84	0.209	-1.31	4.99
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	EPI 15	Slope	0.0164	0.00915	0.00552	0.0272
		Intercept	4.19	0.0883	-0.815	9.19
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	EPI 15	Slope	0.0151	0.0175	0.00356	0.0267
		Intercept	5.11	0.0643	-0.397	10.6
Adrenaline 0.3 mg IM	EPI 03	Slope	0.0282	0.0306	0.00317	0.0532
		Intercept	-0.0189	0.988	-2.81	2.77
	EPI 15	Slope	0.00390	0.544	-0.0106	0.0184
		Intercept	0.742	0.448	-1.44	2.93
	EPI 16	Slope	0.0180	0.0649	-0.00145	0.0374
		Intercept	-0.710	0.572	-3.55	2.13
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	EPI 03	Slope	0.0176	0.0439	0.000580	0.0347
		Intercept	3.61	0.0300	0.419	6.80
Adrenaline 0.5 mg IM	EPI 03	Slope	0.0282	0.00235	0.0124	0.0440
		Intercept	0.726	0.557	-1.91	3.36
	EPI 16	Slope	0.0109	0.0406	0.000616	0.0211
		Intercept	1.21	0.252	-1.08	3.49
EpiPen 0.3 mg	EPI 07	Slope	0.0243	0.0242	0.00409	0.0444
		Intercept	3.60	0.0517	-0.0329	7.23
	EPI 15	Slope	0.00892	0.0265	0.00139	0.0165
		Intercept	1.15	0.159	-0.579	2.89
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	EPI 07	Slope	0.0188	0.0507	-7.05E-05	0.0377
		Intercept	4.51	0.113	-1.33	10.4
	EPI 15	Slope	0.0135	0.0231	0.00248	0.0245
		Intercept	3.70	0.0729	-0.448	7.84

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 271

2.7.2.3.1.5.2　C_{max} と E_{max} の関係

C_{max} に対する SBP のベースラインからの最大変化量の E_{max} モデルを図 2.7.2-134 から図 2.7.2-136 に示す。

C_{max} に対する DBP のベースラインからの最大変化量の E_{max} モデルを図 2.7.2-137 から図 2.7.2-139 に示す。

C_{max} に対する PR のベースラインからの最大変化量の E_{max} モデルを図 2.7.2-140 から図 2.7.2-142 に示す。

SBP 及び PR のベースラインからの変化量の E_{max} モデルについて算出したパラメータを表 2.7.2-292 に、DBP のベースラインからの変化量の E_{max} モデルについて算出したパラメータを表 2.7.2-293 に示す。

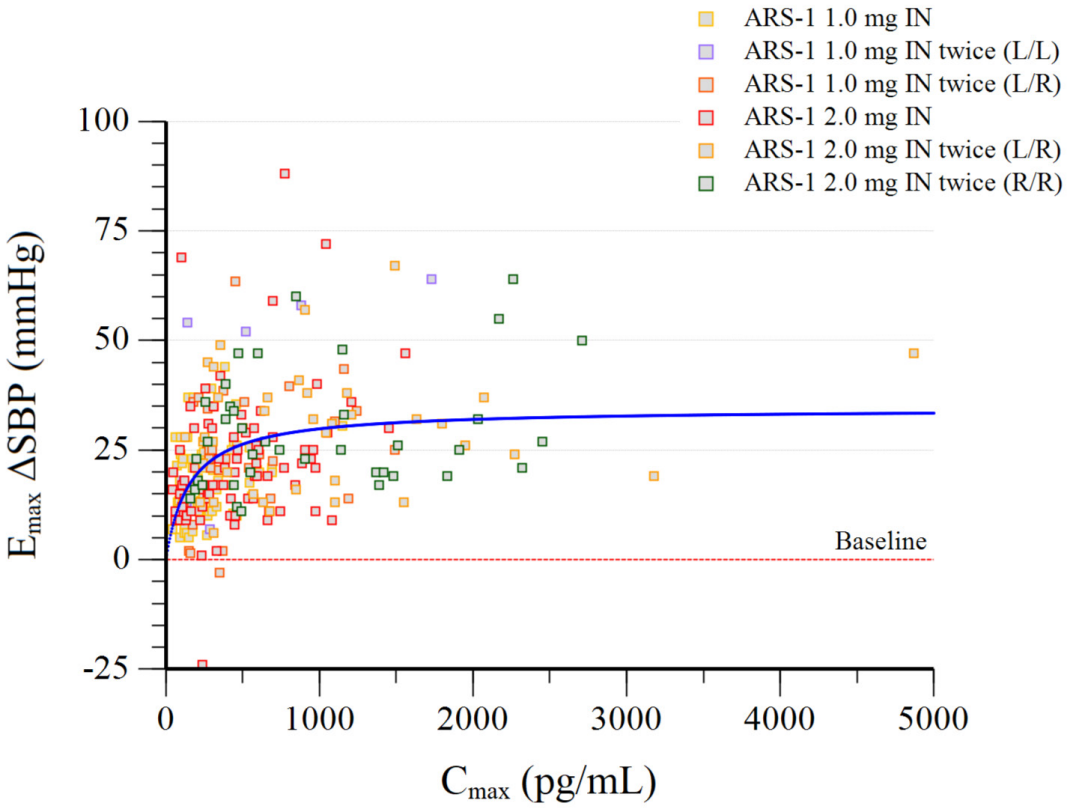


図 2.7.2-134　E_{max} モデル：ARS-1 での C_{max} に対する SBP の最大変化量

The blue line represents the fitted E_{max} model.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 256

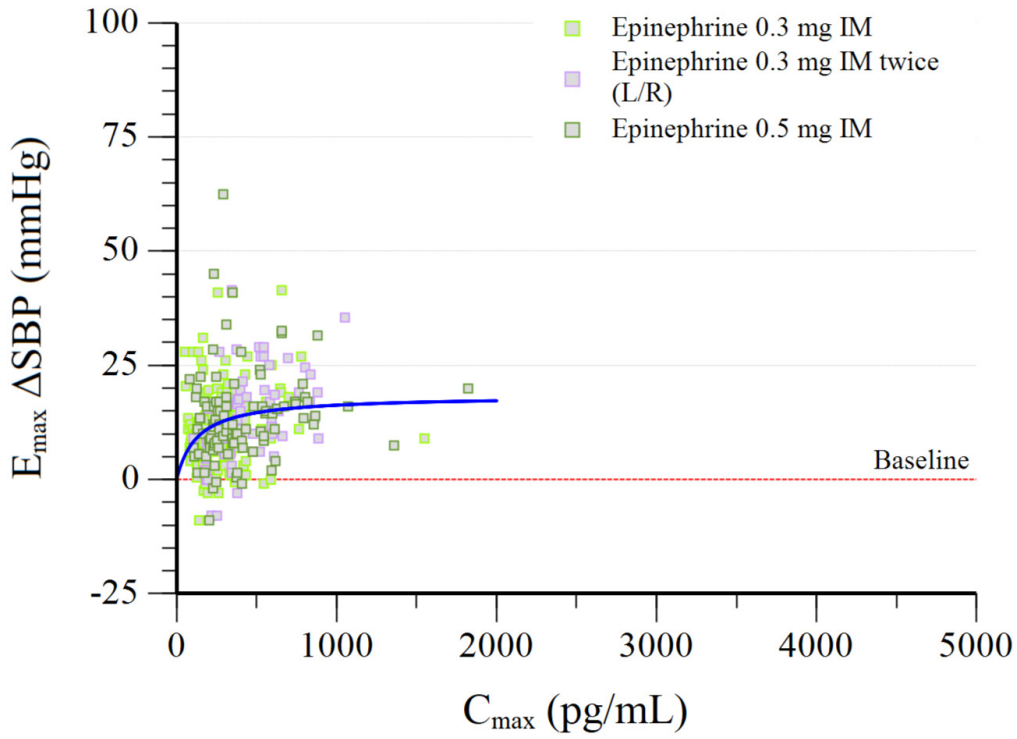


図 2.7.2-135　E_{max} モデル：アドレナリン IM 投与での C_{max} に対する SBP の最大変化量

The blue line represents the fitted E_{max} model.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 257

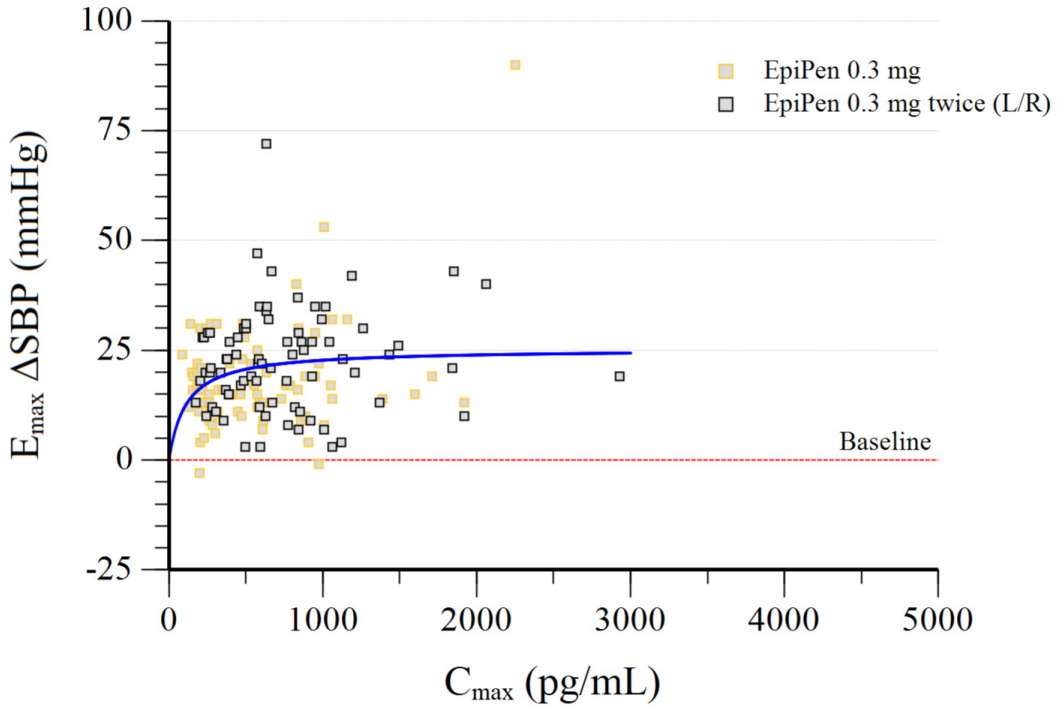


図 2.7.2-136　E_{max} モデル：エピペンでの C_{max} に対する SBP の最大変化量

The blue line represents the fitted E_{max} model.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 258

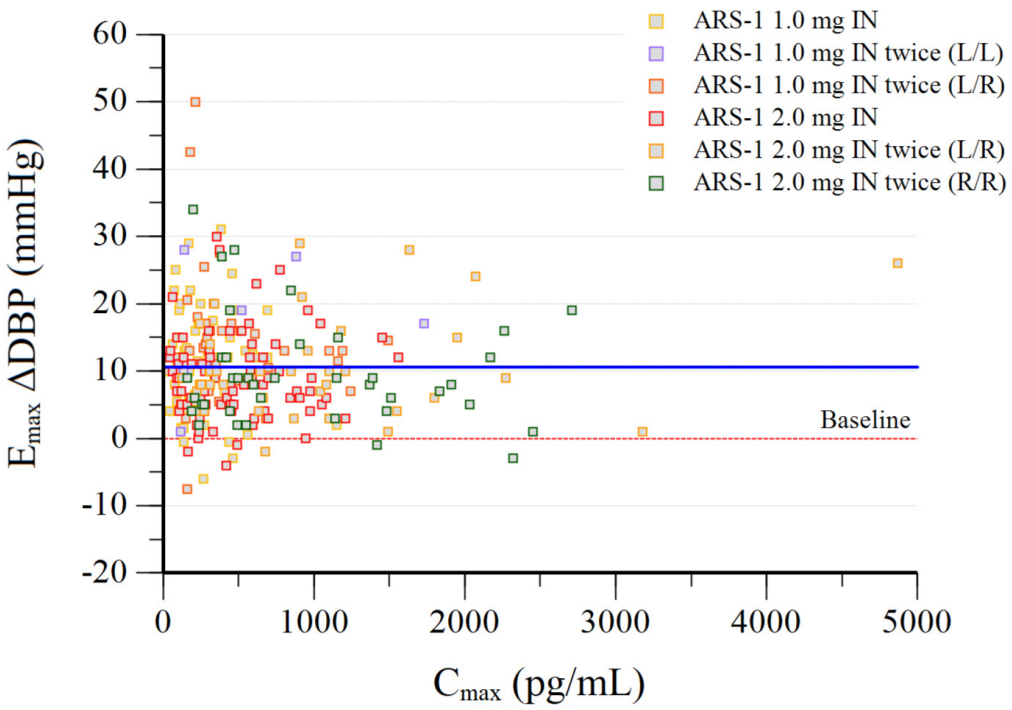


図 2.7.2-137　E_{max} モデル：ARS-1 での C_{max} に対する DBP の最大変化量

The blue line represents the fitted E_{max} model.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 262

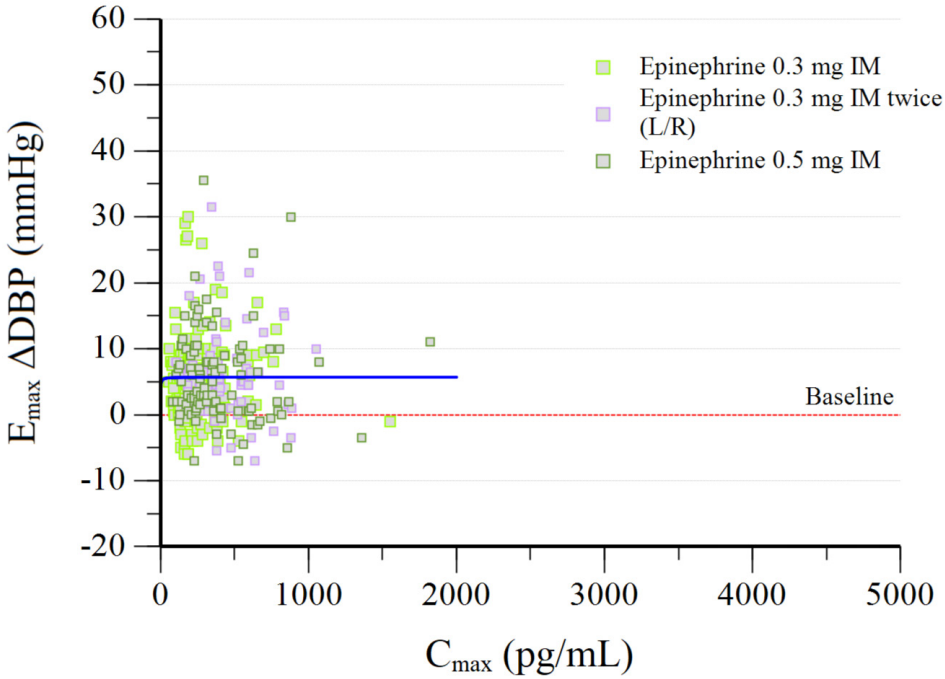


図 2.7.2-138　E_{max} モデル：アドレナリン IM 投与での C_{max} に対する DBP の最大変化量

The blue line represents the fitted E_{max} model.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 263

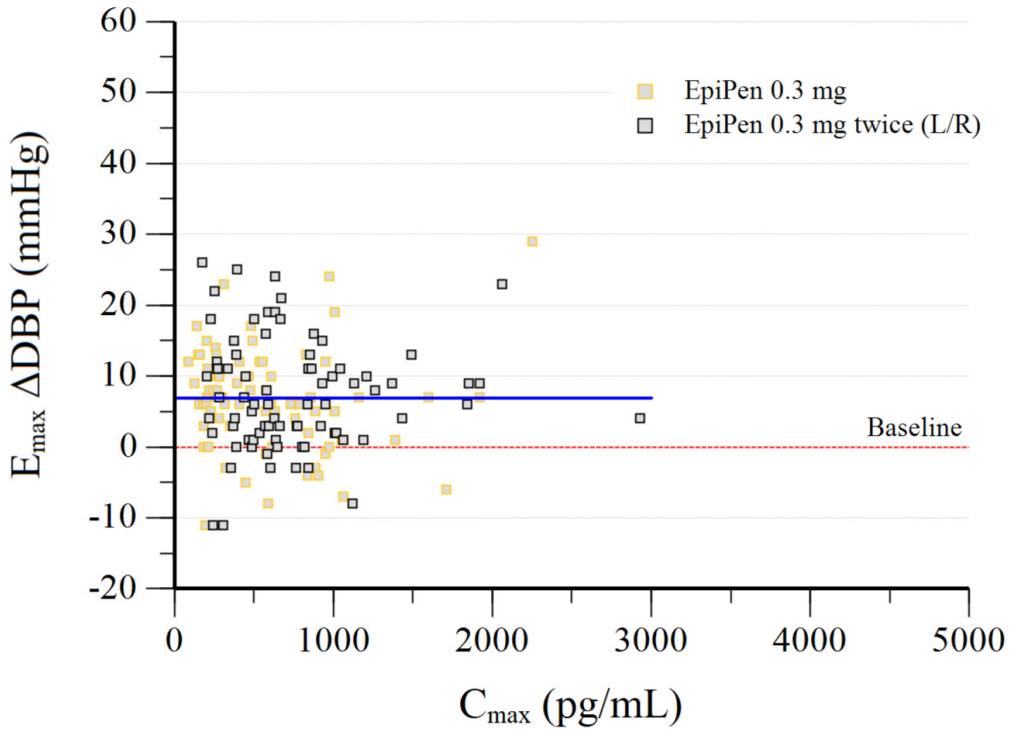


図 2.7.2-139　E_{max} モデル：エピペンでの C_{max} に対する DBP の最大変化量

The blue line represents the fitted E_{max} model.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 264

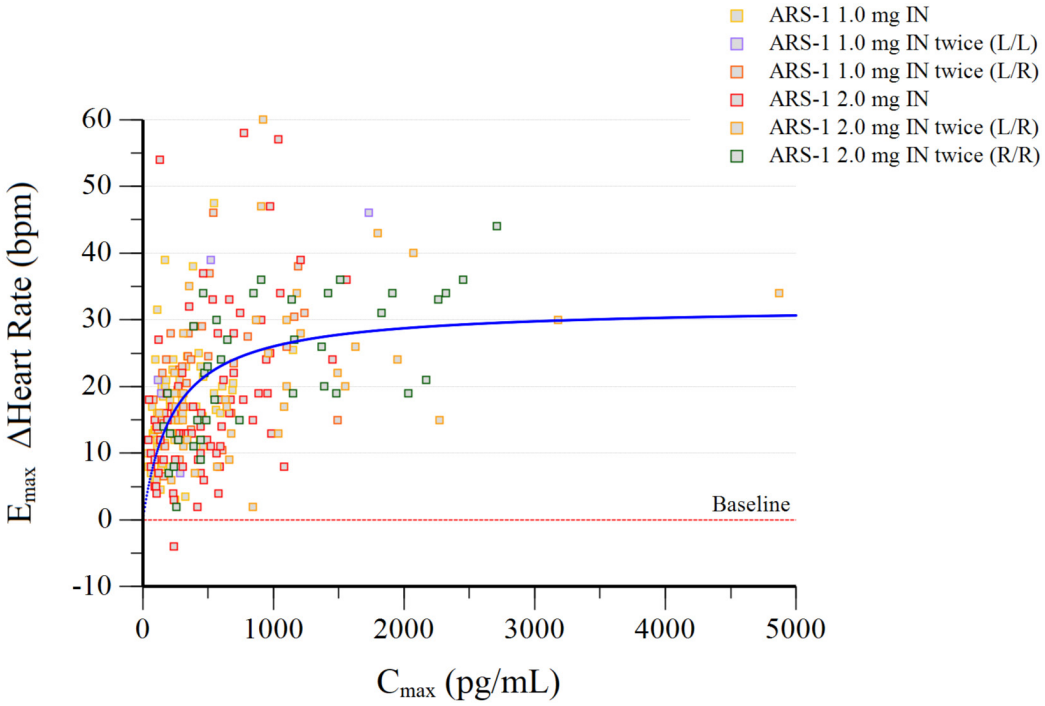


図 2.7.2-140　E_{max} モデル：ARS-1 での C_{max} に対する PR の最大変化量

The blue line represents the fitted E_{max} model.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 259

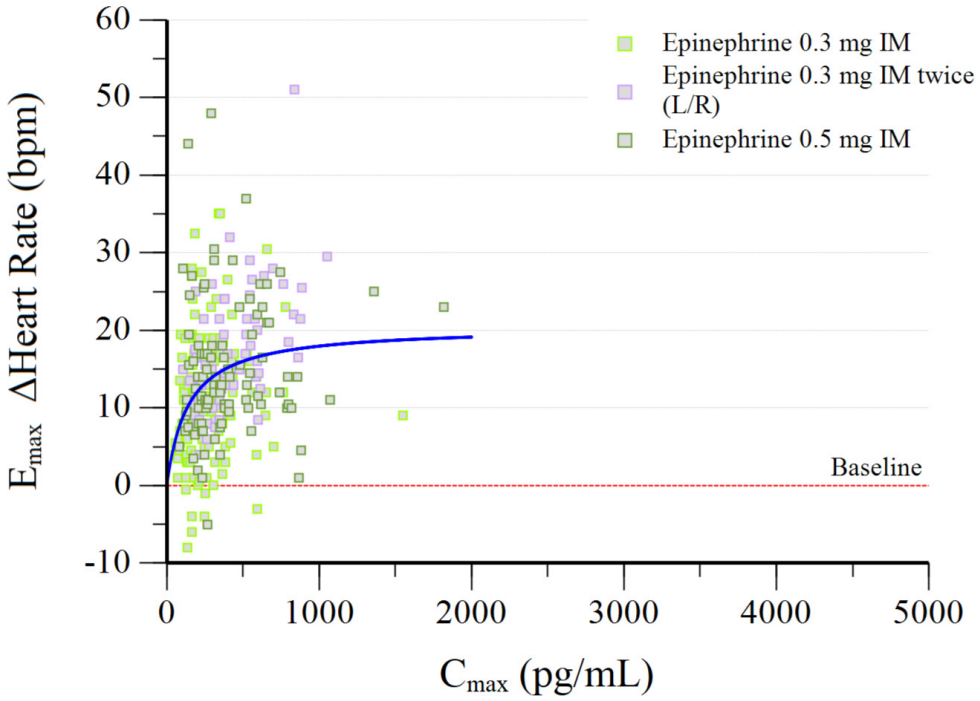


図 2.7.2-141　E_{max} モデル：アドレナリン IM 投与での C_{max} に対する PR の最大変化量

The blue line represents the fitted E_{max} model.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 260

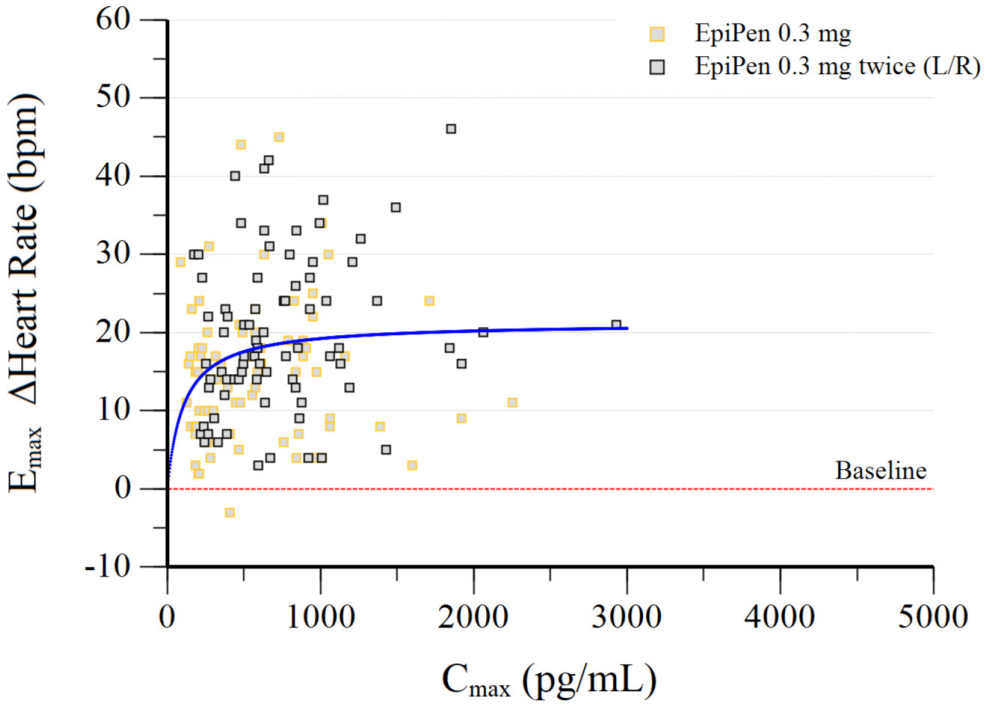


図 2.7.2-142　E_{max} モデル：エピペンでの C_{max} に対する PR の最大変化量

The blue line represents the fitted E_{max} model.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 261

表 2.7.2-292　E_{max} モデルのために算出したパラメータ：SBP 及び PR の変化量

PD Measurement	Pooled Data	E_{max}	EC_{50}	E_{max} CV%	EC_{50} CV%
PD Model ΔSBP	ARS-1 IN	34.5	154	6.79	24.9
	Adrenaline IM	18.4	127	11.0	37.2
	EpiPen	25.3	110	9.82	51.5
PD Model ΔHeart Rate	ARS-1 IN	32.1	233	6.37	19.5
	Adrenaline IM	20.5	138	9.17	29.6
	EpiPen	21.3	105	9.21	49.7

Abbreviations: EC_{50} = adrenaline concentration producing half the E_{max} effect

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 276

表 2.7.2-293　E_{max} モデルのために算出したパラメータ：DBP の変化量

PD Measurement: ΔDBP Model				
Pooled Data	E_{max}	EC_{50}	E_{max} CV%	EC_{50} CV%
ARS-1 IN	10.6	0.000480	6.51	2450000
Adrenaline IM	5.71	1.11	12.7	2370
EpiPen	6.91	0.0151	15.0	335000

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 277

2.7.2.3.1.5.3　統合 PK/PD 解析の結論

SBP 及び PR について投与法別に層別したベースラインからの平均変化量から、PD 作用はアドレナリンの平均濃度と正の相関関係にあることが示された。ARS-1 の投与では負の相関と正の相関が混在していることから、ARS-1 のアドレナリンは DBP のベースラインからの変化量にほとんど又はまったく影響しないことが示唆された。一方で、IM 及びエピペンの投与では、DBP について投与法別に層別化したベースラインからの平均変化量はアドレナリンの平均濃度と負の相関を示した。

E_{max} モデルから得られた C_{max} に対する SBP 及び PR の変化量の散布図から、約 1000 pg/mL の C_{max} で SBP 及び PR の上昇が最大となり、血漿中アドレナリン濃度がそれ以上上昇しても SBP 及び PR に追加の上昇は生じないことが示された。

2.7.2.3.2　PPK 及び PK/PD 解析

PPK 及び PPK/PD モデルは、ARS-1 1.0 mg の EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験から得られた全ての結果に基づいて開発した。以下の目的を検討するため、モデル化及びシミュレーションを実施した。

PPK 及び PPK/PD モデル解析の結果を 5.3.3.5 項 Modeling and Simulation Report for ARS-1 に示す。

目的 1：成人における ARS-1 の PK モデリング

- 成人での ARS-1 による鼻腔内投与とエピペンを含む注射剤を筋肉内投与したときのアドレナリンの吸収及び体内動態の特徴を明らかにするため、PPK モデルを開発する。
- ARS-1 の PK パラメータの個体間変動（IIV）を説明する共変量を特定する。

目的 2：SBP 及び PR の PK/PD モデリング

- ARS-1、注射針及びシリンジを用いた IM 投与、並びにエピペンの PK と SBP 及び PR との関連性の特徴を明らかにする PPK/PD モデルを開発する。
- この関連性を構築するために、AUC、C_{max}、AUC/C_{max}、t_{max} などの様々な PK 測定基準も探索する。間接反応又は間接リンクモデルを用いて、あるいはヒステリシスの分解により、観測された効果と ARS-1 濃度間の時間シフトを探索する。

目的 3：小児被験者への投与を決定するための ARS-1 の PK（及び PD）のシミュレーション

- ARS 社が実施した臨床試験におけるデータ（及び利用可能な場合は外部データ）を用いた ARS-1 の PK モデルを活用し、小児被験者を対象に実施予定の試験における ARS-1 の用量及び最適な PK 検体採取時間をシミュレートする。
- ARS 社は小児開発計画（iPSP）及び今後実施を計画する EPI 10 試験（申請時には EPI 10 試験は完了）に 4～11 歳の小児集団を組み入れるため治験実施計画書を検討している。そのためシミュレーションには 4 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳以下の年齢群を含める。
- EPI 10 試験における ARS-1 の PK をシミュレートする。
- 成人で確認されている PK/PD の関連性を用いて、小児の SBP 及び PR に対する ARS-1 の作用をシミュレートする。

目的 4：ブリッジング解析：

- 探索的 PPK に基づく事後解析により評価対象の様々なアドレナリン投与間（製剤/投与経路）の PK の関連性の民族差を検討する。

2.7.2.3.2.1　PPK 及び PK/PD の結果

2.7.2.3.2.1.1　成人における ARS-1 の PK モデリング（ベースモデル）

IM、SC、エピペン、経鼻、並びに鼻炎の被験者における経鼻投与の吸収コンパートメントを用いた 2 コンパートメントモデルで検討した。吸収速度定数及びアドレナリン IM／エピペンに対する相対的バイオアベイラビリティを評価したところ、ARS-1 の経鼻投与及び鼻炎患者における経鼻投与は、IM、エピペン、SC 投与に比べて吸収が速いことが示唆された。ベースラインのアドレナリン濃度もモデルに追加した。PPK 解析の PK パラメータを表 2.7.2-294 に示す。ベースモデルの適合度に関する情報を図 2.7.2-143 に示す。

表 2.7.2-294　PPK モデルのパラメータ

	MOFV	89901.94		ref								
ITERATION	THETA1	THETA2	THETA3	THETA4	THETA5		SIGMA(1,1)	SIGMA(2,2)	SIGMA(3,3)	SIGMA(5,5)		
Parameter	Baseline	CL	Vc	Q	Vp		Variances					
Unit	pg/mL	10^3 L/hr	10^3 L	10^3 L/hr	10^3 L		JP01	3	4	7		
Estimate	27.55920	1.07746	0.67280	0.33375	1.90059		0.18015	0.23862	0.23837	0.18767		
SE	16.94180	0.49678	0.00008	0.00001	0.00005		0.00002	0.00900	0.00880	0.01025		
Omega			Variances									
Estimate	0.16123	0.23632	0.87040	1.05964	0.88771							
SE	0.00933	0.01739	0.01011	0.00058	0.00176							
	THETA6	THETA7	THETA8	THETA9	THETA10	THETA11	THETA12	THETA13	THETA14	THETA15	THETA16	THETA17
Parameter	Ka	Ka	RBA	Ka	RBA	Ka	RBA	Ka	RBA		JP01 RBA	
Treat	Epi IM	Epi, SC		Epipen,IM		ARS-1 IN		ARS-1 IN/Rhi		Epi	Epipen	ARS-1
Unit	(1/hr)	(1/hr)	(fold)	(1/hr)	(fold)	(1/hr)	(fold)	(1/hr)	(fold)	(fold)	(fold)	(fold)
Estimate	1.40938	0.69767	1.25931	4.54178	0.92093	1.73783	0.36850	9.72110	0.24041	2.58124	2.39297	1.02601
SE	0.02378	0.10495	0.19923	0.07589	0.00000	0.00000	0.00001	5.79147	0.01637	0.00008	0.00000	0.00003
Omega	Variances											
Estimate	0.70489	0.61647		1.36659		1.82316		1.02609				
SE	0.00027	0.19592		0.00009		0.00034		0.34536				

Note: Each parameter estimate (THETA) is listed in the Table above and its associated pharmacokinetic parameter such as CL are reported. The associated units are also reported. In addition, the estimates of Omega are reported., CL = Clearance, Vc = Volume of Distribution, Q = Inter-compartmental Clearance, Vp = Peripheral Volume of Distribution, Ka = Absorption constant, Rba or rBA = relative bioavailability or F

Source: Modeling and Simulation Report, Table 9

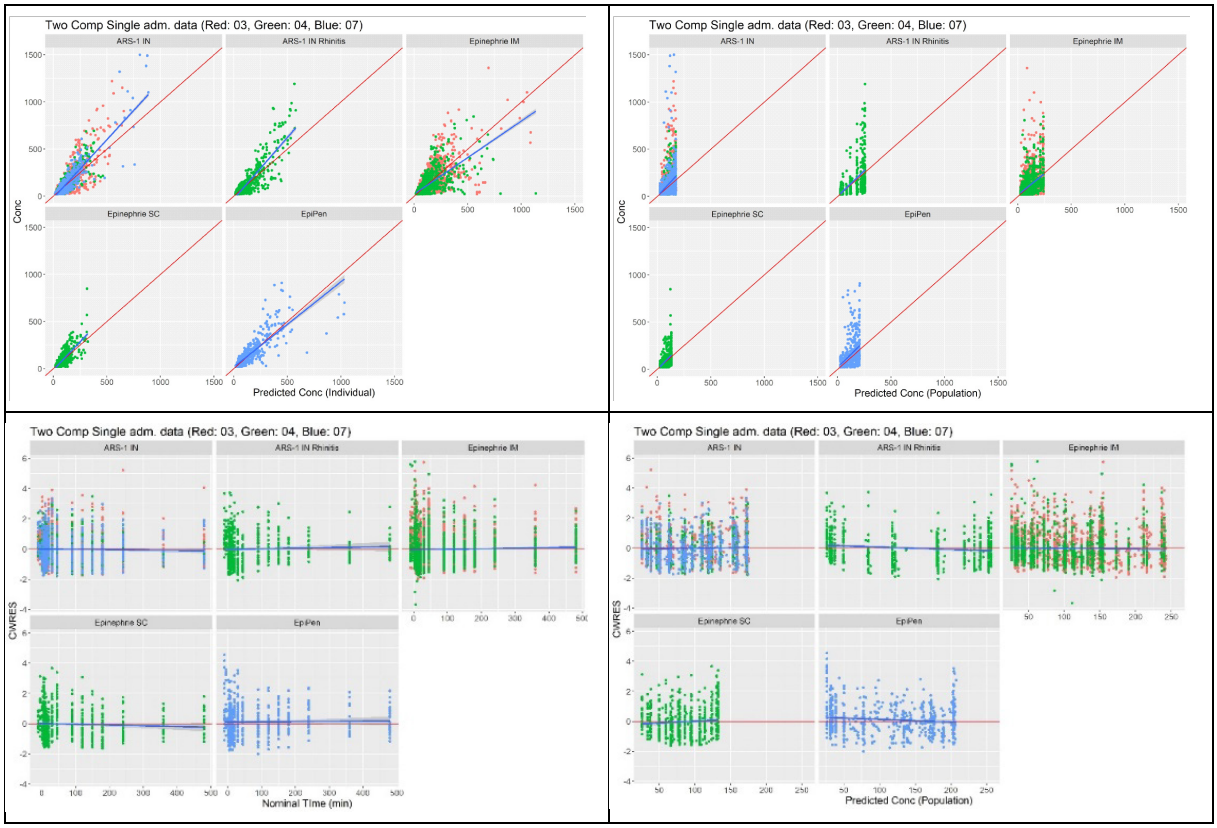


図 2.7.2-143　適合度解析（1 回投与データのみ）：ベースモデル

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 10

2.7.2.3.2.1.2　成人における ARS-1 の PK モデリングー共変量解析

共変量解析に用いたデータセットを米国の試験（EPI 03 試験、EPI 04 試験及び EPI 07 試験）の 1 回目投与のみに限定した。共変量解析は、クリアランス（CL）、コンパートメント間のクリアランス（Q）、中心コンパートメントの分布容積（V_C）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_P）の各共変量と個体間変動の関連性の目視検査に基づき実施した。得られた共変量は、年齢、性別、人種、人種/民族、体重、BMI であった（表 2.7.2-295）。

表 2.7.2-295　PK モデルー人口統計学的特性の要約

STUDYID	EPI-03	EPI-04	EPI-07
N	70	36	36
HEIGHTmedian	170.18	172.72	175.3
HEIGHTmin	149.86	149.86	154.9
HEIGHTmax	193.04	190.5	193
HEIGHT05	156.083	156.21	159.375
HEIGHT95	182.88	183.515	183.525
WEIGHTmedian	75.98	77.565	80.25
WEIGHTmin	56.25	51.26	57.6
WEIGHTmax	99.34	105.23	100.2
WEIGHT05	58.717	54.545	59.075
WEIGHT95	94.5975	94.3475	93.3
BMImedian	26.19115584	25.9	26.85
BMImin	20.23045424	19.8	18.8
BMImax	30.0419843	30	29.8
BMI05	21.77898322	20.525	20.65
BMI95	29.81859034	29.8	29.5
AGEmedian	36.5	35	34
AGEmin	0	19	19
AGEmax	55	55	54
AGE05	22.45	19.75	20.5
AGE95	53.55	51.5	52.25
MALE	42	22	24
FEMALE	28	14	12
WHITE	22	14	12
BLACK	38	14	19
ASIAN	3	3	1
OTHERS	7	5	4
NONHISPANIC	53	32	24
HSPANIC	17	4	12

Source: Modeling and Simulation Report, Table 10

ω 変動値を、体重、BMI、性別、その他の共変量、並びに離散変数、連続変数に対してグラフに表示した（図 2.7.2-144 及び図 2.7.2-145）。図 2.7.2-144 及び図 2.7.2-145 は、グラフ解析及び関連する p 値に基づき、体重が BMI 又は年齢と比較してより重要な共変量であることを示唆している。

表 2.7.2-296 は、ベースモデルと比較してモデル目的関数（MOFV）の減少に対する共変量の影響を示す。データから、目的関数における最大の減少が「クリアランスに対する体重」により生じていることが示唆され、そのために体重は個体間変動の大部分を説明できると考えられ、この結果はグラフ解析と一致する。表 2.7.2-297 及び表 2.7.2-298 は PPK パラメータを説明しており、関心のある共変量を含めた PPK 解析の適合度のグラフを図 2.7.2-146 に示す。

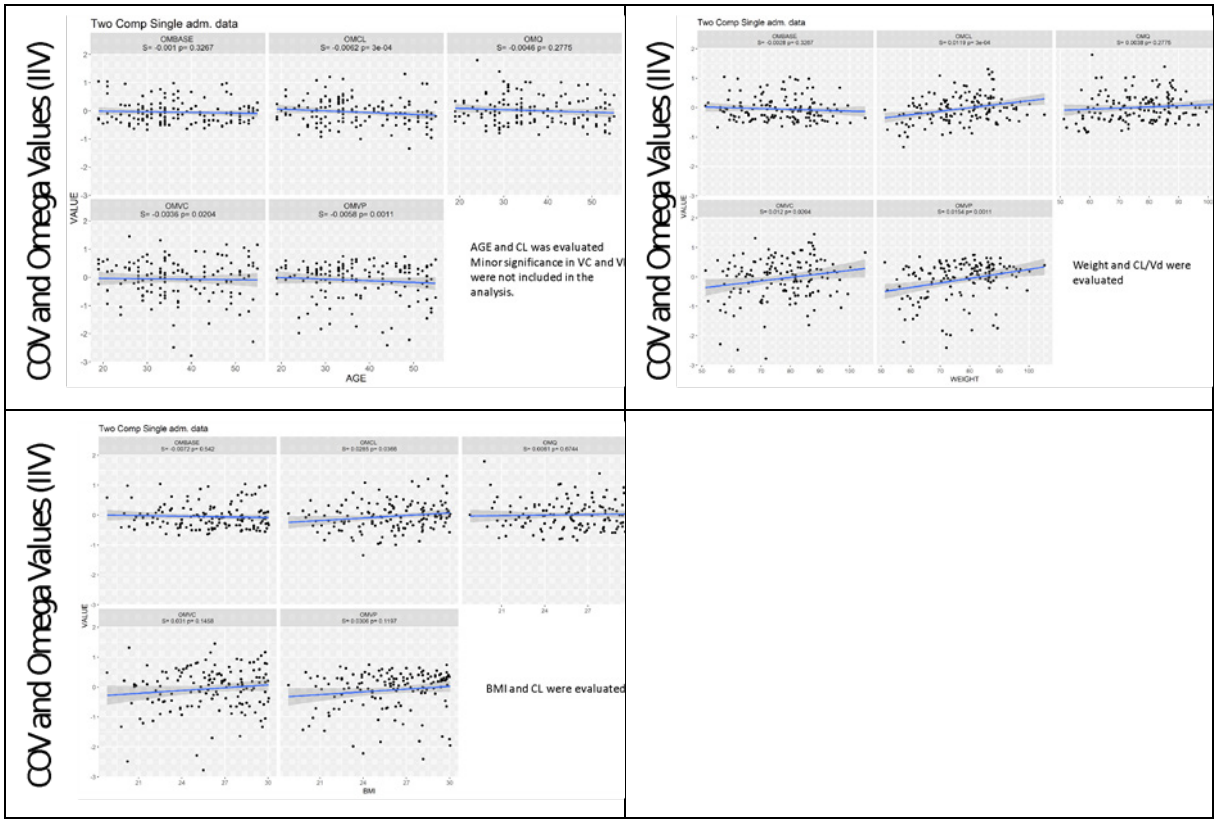


図 2.7.2-144　共変量（連続）と個体間変動（ω）の関連性

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 11

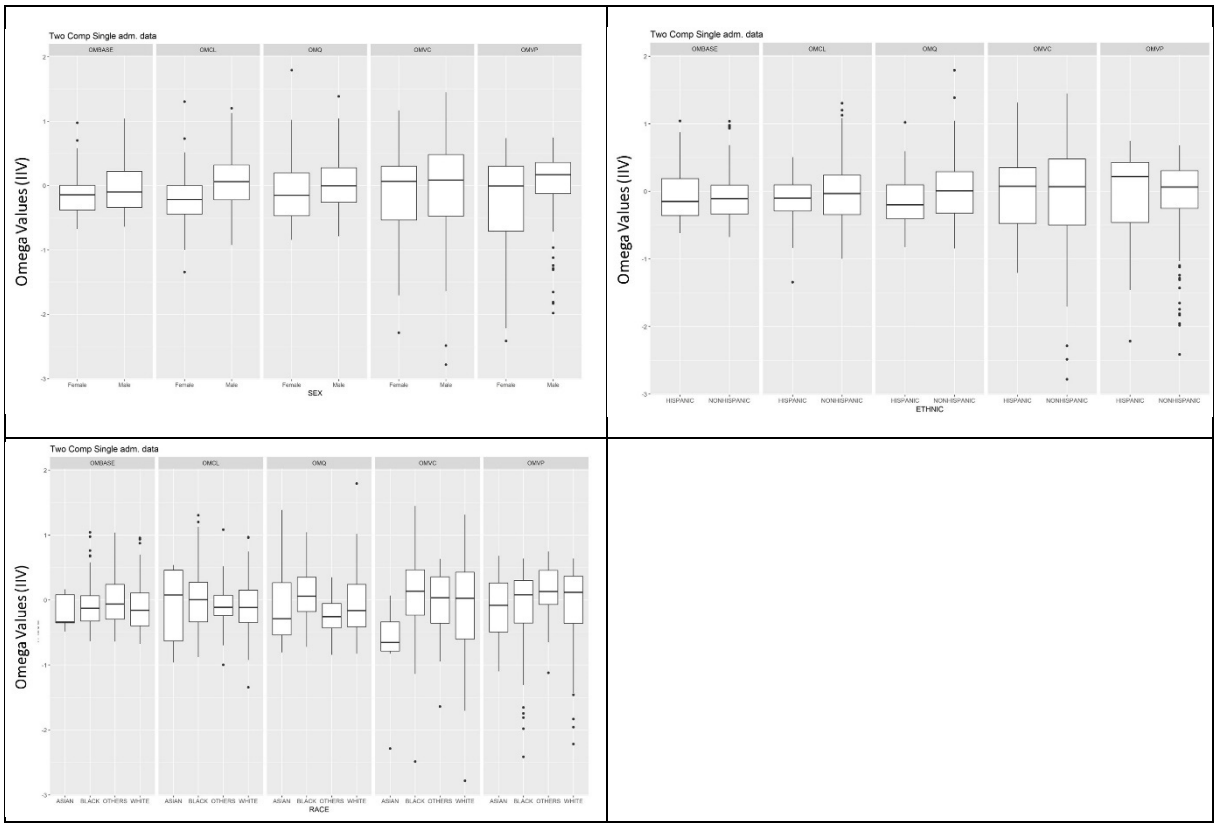


図 2.7.2-145 共変量（離散）と個体間変動（ω）の関連性

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 12

表 2.7.2-296 PK モデル：共変量に伴う MOFV の変化

Mode	MOFV	Delta	
BASE Model	65142.199		
Weight_on_CL	65128.824	-13.38(P=0.00026)	
Weight_on_CL&Q*	65127.605	-14.59(P=0.00013)	(Final Model)
Weight_on_VC	65138.287 (Terminated)	-3.91(P=0.04794)	
Weight_on_VC&VP*	65133.884	-8.32(P=0.00393)	
Weight on _CLQVCVP	65134.801	No improvement	
BMI on CL	65138.796	-3.4(P=0.06508)	
AGE on CL	65138.572	-3.63(P=0.05685)	
SEX on CL	65142.718	No improvement	

* Use one evaluation factor (theta) for set of parameters (CL and Q), (V_C and V_P)

* Weight on CL and CL/Q are similar MOFV but final model (CL/Q) resulted much lower error compared to Cl only, whence selected as final model.

Source: Modeling and Simulation Report, Table 11

表 2.7.2-297 PK モデル：PK パラメータ（クリアランス及び分布容積）

	ITERATION	THETA1	THETA2	THETA3	THETA4	THETA5		SIGMA		
	Parameter	Baseline	CL	Vc	Q	Vp		Variances		
BASE	Unit	pg/mL	103 L/hr	103 L	103 L/hr	103 L		3	4	7
Parameter	Estimate	26.1844	0.660156	0.677713	0.759156	14.3038		0.237475	0.238795	0.185391
	SE	0.000999	0.000118498	2.75844E-05	0.000348	0.011558		8.88E-07	0.009139	0.019287
Omega	Estimate	0.189468	0.412285	0.725451	0.403366	1.30017				
	SE	0.091988	0.0320963	0.0081944	0.013442	0.008212				
WT on CL										
Parameter	Estimate	26.2234	0.735059	0.686563	0.730713	13.2281		0.23761	0.238734	0.186424
	SE	505.365	35.5492	13.0631	23.0352	791.581		0.000187	0.000763	0.000206
Omega	Estimate	0.184566	0.320577	0.712851	0.442123	1.23262				
	SE	3.53989	1.38934	5.0799	3.4753	13.1437				
WT on CLQ										
Parameter	Estimate	25.9196	0.811951	0.743728	0.665761	9.85674		0.239936	0.238998	0.186604
	SE	0.003842	7.41664E-05	6.75077E-05	0.017538	0.011686		4.38E-05	0.008707	0.00972
Omega	Estimate	0.177089	0.27909	0.563043	0.582465	1.29697				
	SE	0.007495	0.153342	0.000447652	0.006773	0.00216				

Note: Each parameter estimate (THETA) is listed in the Table above and its associated pharmacokinetic parameter such as CL are reported. The associated units are also reported. In addition, the estimates of Omega are reported.

Source: Modeling and Simulation Report, Table 12

表 2.7.2-298 PK モデル：PK パラメータ（吸収）

		THETA6	THETA7	THETA8	THETA9	THETA10	THETA11	THETA12	THETA13	THETA14	Theta 15
	Parameter	Ka	Ka	RBA	Ka	RBA	Ka	RBA	Ka	RBA	Factor
	Agent/Route	EpiIM	Epi, SC		Epipen, IM		ARS-1IN		ARS-1 IN/Rhi		(WT/80)
Base	Unit	(1/hr)	(1/hr)	(fold)	(1/hr)	(fold)	(1/hr)	(fold)	(1/hr)	(fold)	power
Parameter	Estimate	1.36835	0.678347	1.26822	2.81433	0.964953	1.21054	0.369907	9.51762	0.23937	
	SE	7.91E-05	0.107146	0.0564663	0.217988	0.054831	0.000205	1.9E-05	2.15146	0.012783	
Omega	Estimate	0.933164	0.589411		1.76669		1.32892		1.10921		
	SE	0.005977	0.172251		0.542163		0.002023		0.351343		
WT on CL											
Parameter	Estimate	1.37403	0.681309	1.2654	3.00467	0.941688	1.22561	0.369823	9.51236	0.239492	1.61648
	SE	74.2483	58.661	38.7799	20.3117	3.27387	74.5626	1.95979	189.216	1.60067	15.4371
Omega	Estimate	0.935295	0.591378		1.56522		1.35755		1.11032		
	SE	4.44885	0.198011		1.84198		0.132141		0.506323		
WT on CLQ											
Parameter	Estimate	1.48713	0.692563	1.26742	3.11341	0.953082	1.27066	0.372836	9.65937	0.241472	0.891122
	SE	0.000136	0.0727918	0.051683	1.03357	0.077858	0.21063	0.017499	2.98154	0.012612	0.087256
Omega	Estimate	1.09945	0.59471		1.60861		1.40398		1.08525		
	SE	0.000237	0.177561		0.512168		0.213146		0.343559		

Note: Each parameter estimate (THETA) is listed in the Table above and its associated pharmacokinetic parameter such as CL are reported. The associated units are also reported. In addition, the estimates of Omega are reported.

Source: Modeling and Simulation Report, Table 13

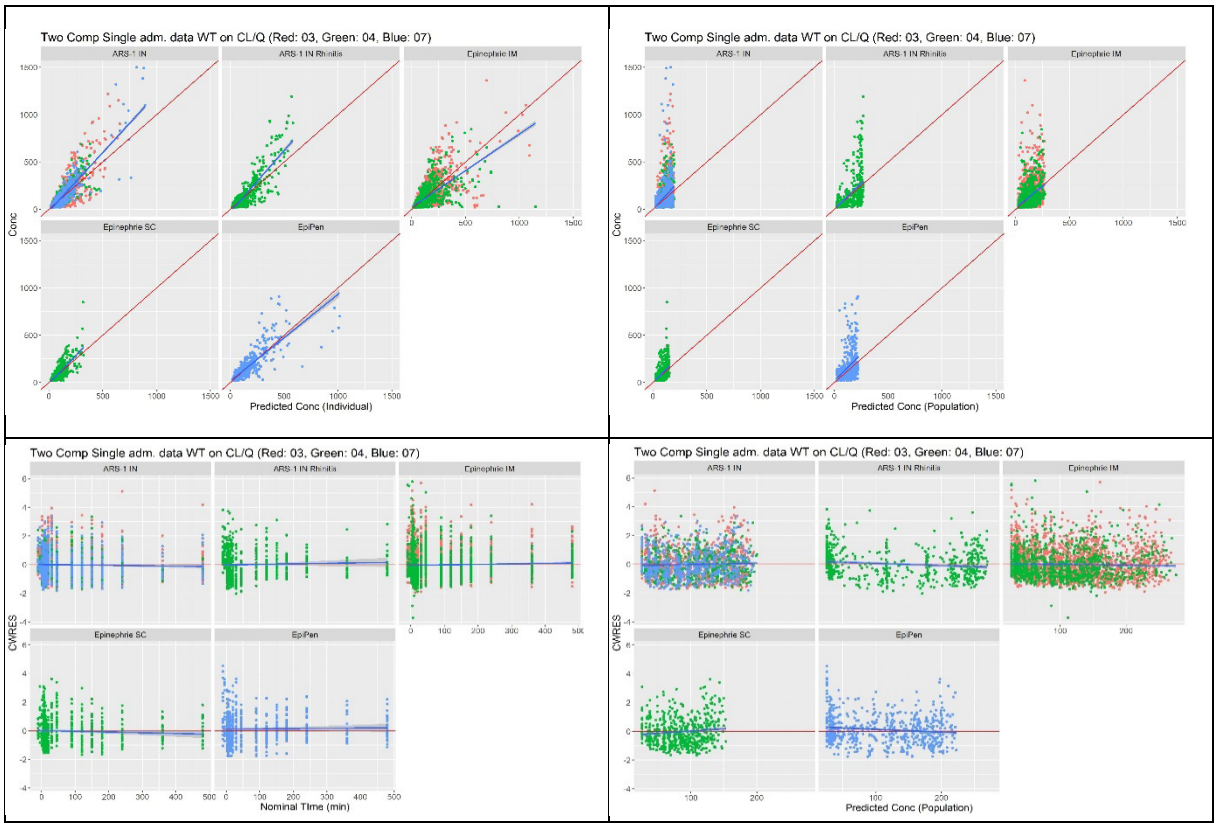


図 2.7.2-146　適合度解析（単回投与データのみ）：共変量

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 13

2.7.2.3.2.1.3　SBP の PK/PD モデリング

投与法別のアドレナリン濃度に対する SBP の経時変化を図 2.7.2-147 に示す。アドレナリン濃度と SBP の関連性は、潜在的な時計回りのヒステリシスグラフを示している。これはラットにモルヒネを胃内投与したとき、モルヒネ濃度と持続時間の短い疼痛との間の時計回りのヒステリシスグラフが生じる可能性があるとする文献報告と類似している。このヒステリシスは、静脈内ボーラスなどのより速い薬剤投与方法により減少する。この戦略を用いてアドレナリンの効果をさらにモデル化した。

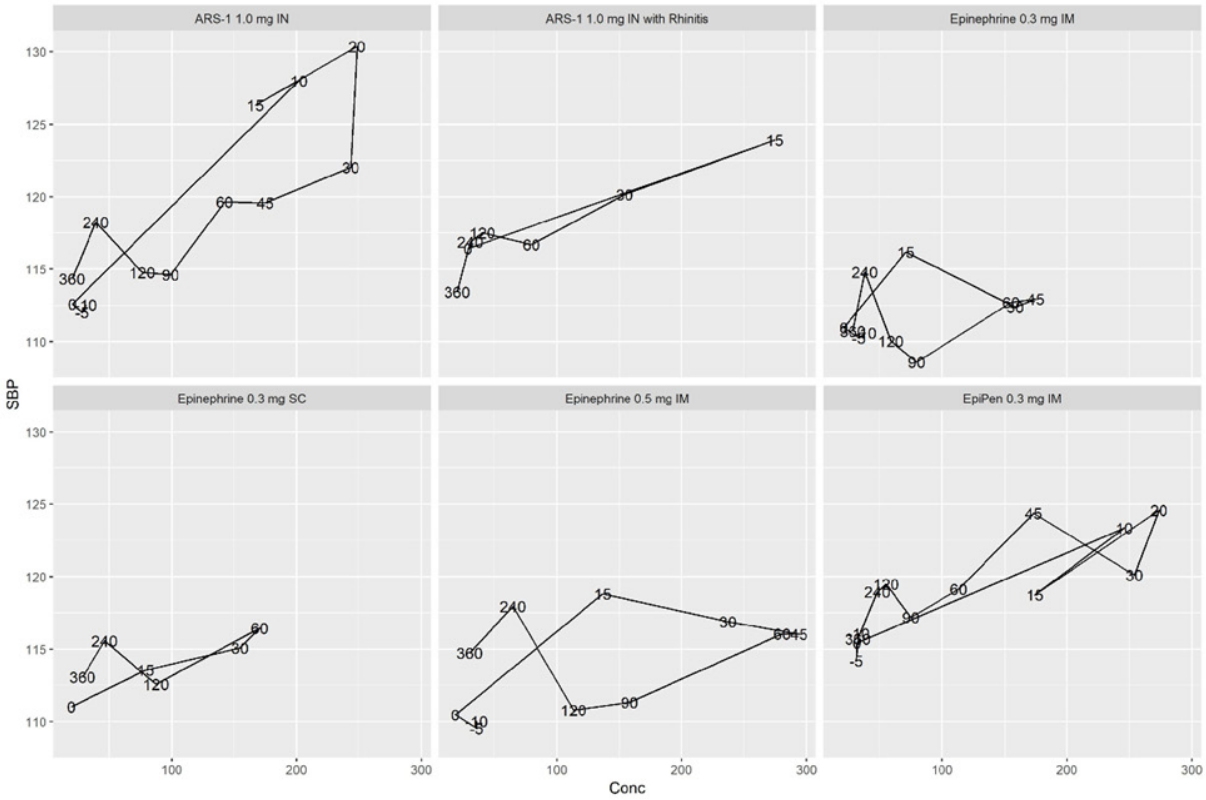


図 2.7.2-147 PK/PD データ：アドレナリン濃度と SBP のヒステリシスグラフ

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 14

いくつかのモデルを用いてアドレナリン濃度と SBP を対応させた。結果を説明する最良のモデルは、図 2.7.2-148 に示すように、耐性モデルと同様に最大効果の減少（S_{max}）を考慮したモデルである。

図 2.7.2-149 は最終的な PK-SBP モデル及びパラメータを記述している。表 2.7.2-299 は目的関数の最低値が選択したモデルと関連していることを示している。SBP の適合度を図 2.7.2-150 に示す。図 2.7.2-150 は SBP が曝露量依存的な最大効果の減少（S_{max}）によって合理的に説明できることを示している。

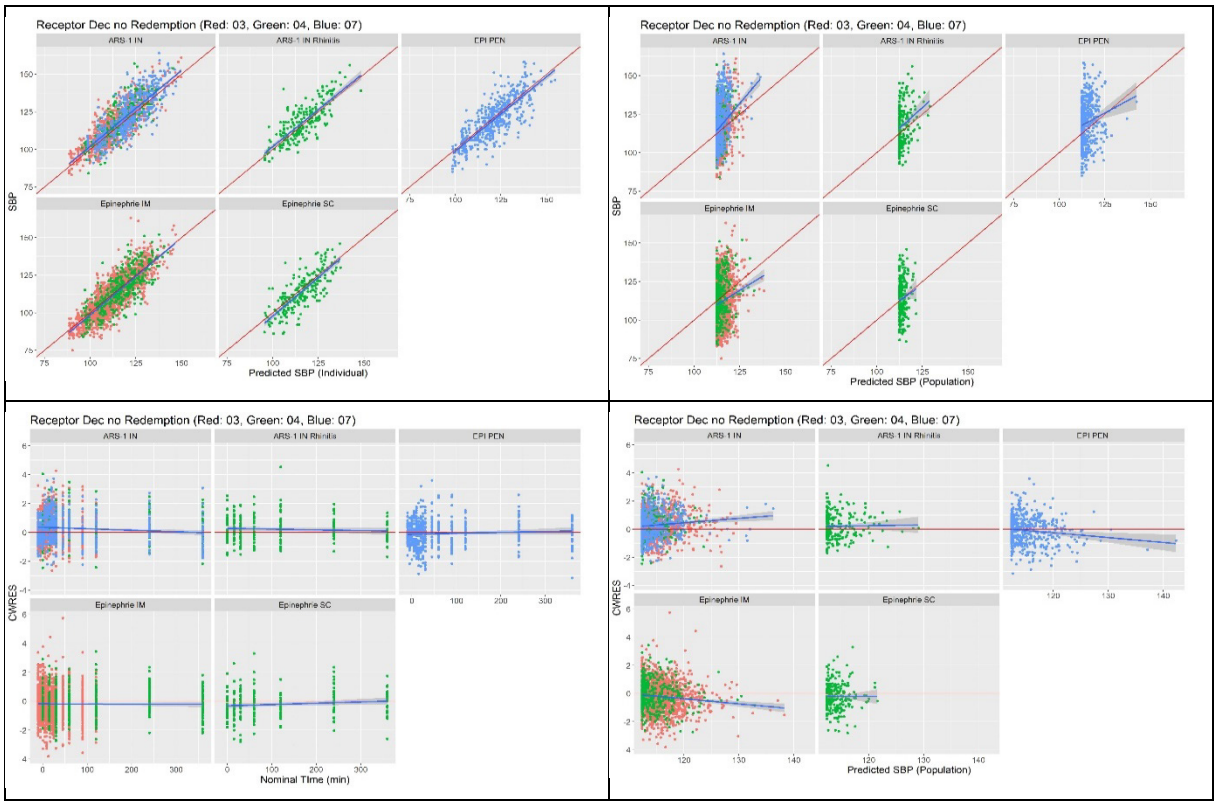


図 2.7.2-148　PK/PD データ：適合度（SBP）

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 15

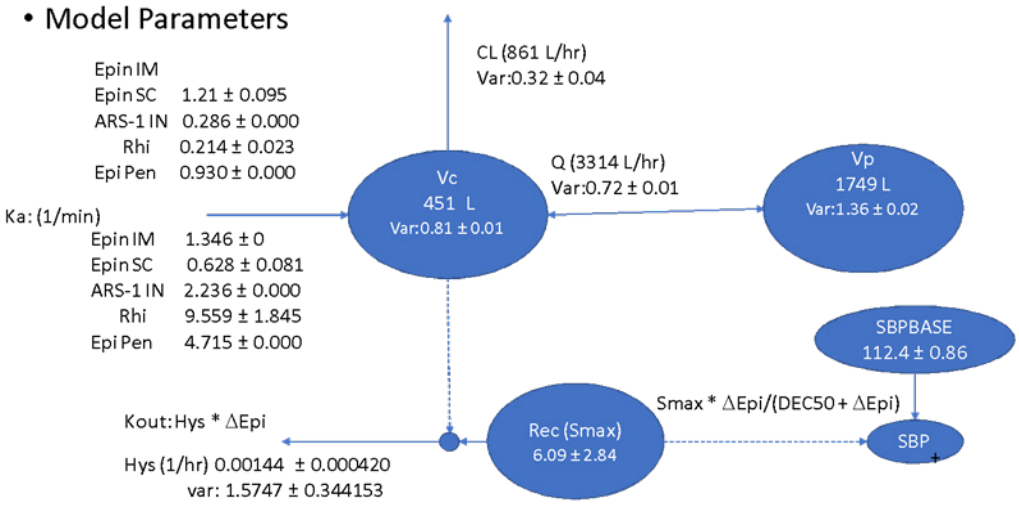


図 2.7.2-149　PK/PD モデル及びパラメータ（SBP）

Note: Ka is the absorption constant for adrenaline, Vc is the central volume of distribution for adrenaline, Vp is the peripheral volume of distribution for adrenaline, S_{max} is the maximal SBP response, SBP base is the baseline blood pressure K_{out} is the pharmacodynamic output function, Hys is the hysteresis constant, ΔEpi is the change in adrenaline concentrations.

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 16

表 2.7.2-299 PK/PD モデル（SBP）に伴う MOFV の変化

Model	MOFV
Linear Direct Response	26896.546
Saturable Direct Response	26896.546
S_{max} Decline	26873.952 (Final)
Tolerance Model	26875.294

Source: Modeling and Simulation Report, Table 14

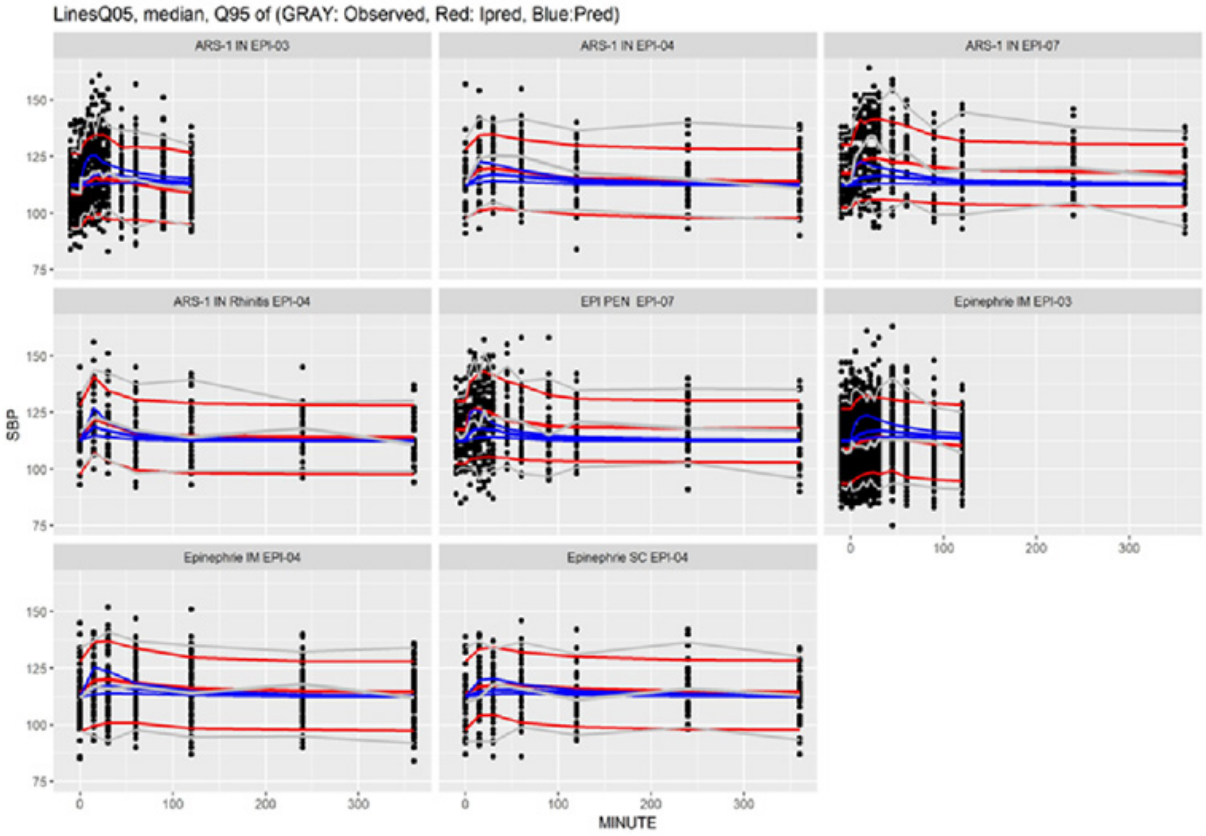


図 2.7.2-150 PK/PD データ：適合度（SBP）

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 17

2.7.2.3.2.1.4　　PR の PK/PD モデリング

投与法別のアドレナリン濃度に対する PR の経時変化を図 2.7.2-151 に示す。アドレナリン濃度と PR の関連性は、潜在的な時計回りのヒステリシスグラフを示唆しているが、その程度は SBP よりはるかに低かった。

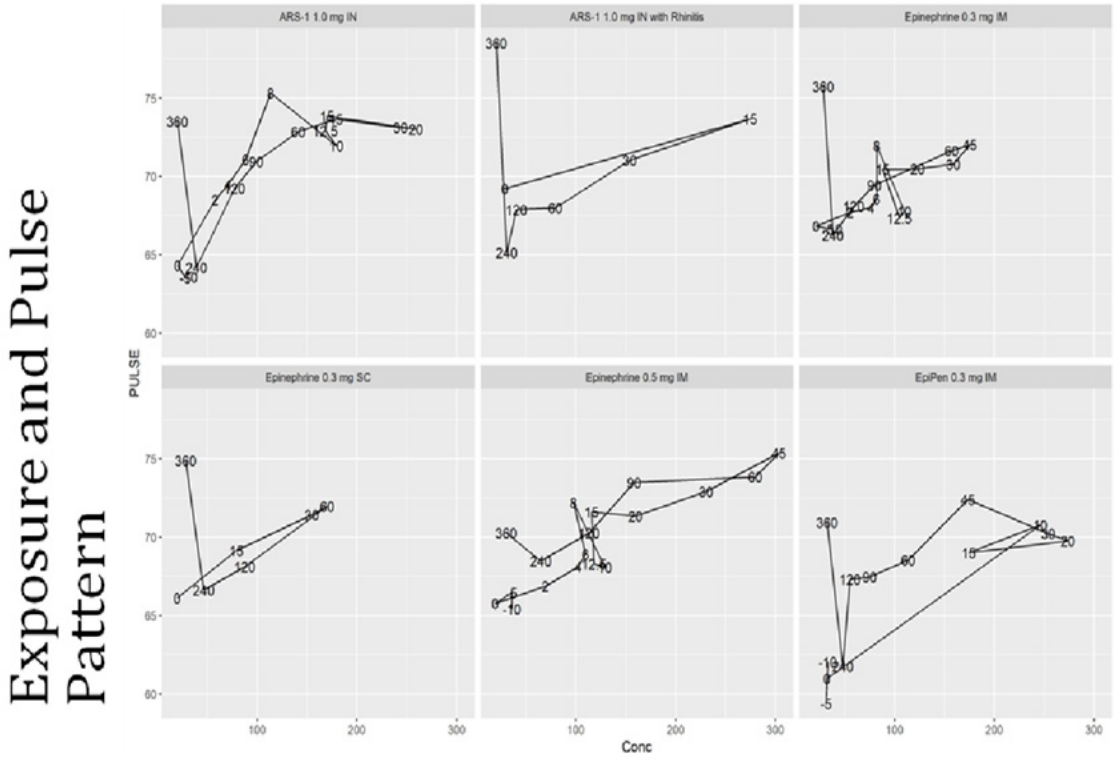


図 2.7.2-151　PK/PD データ：アドレナリン濃度と PR のヒステリシスグラフ

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 18

いくつかのモデルを用いてアドレナリンと PR の反応を適合させた。結果を説明する最良のモデルは、図 2.7.2-152 に示すように、PR の飽和直接リンクモデルを考慮したモデルである。

図 2.7.2-153 は、最終的な PK-PR モデル及びパラメータを説明している。表 2.7.2-300 は、目的関数の最低値が選択したモデルに関連していることを示している。PR 反応の適合度を図 2.7.2-154 に示す。図 2.7.2-154 は、PR の変化が飽和直接リンクモデルによって合理的に説明されることを示している。

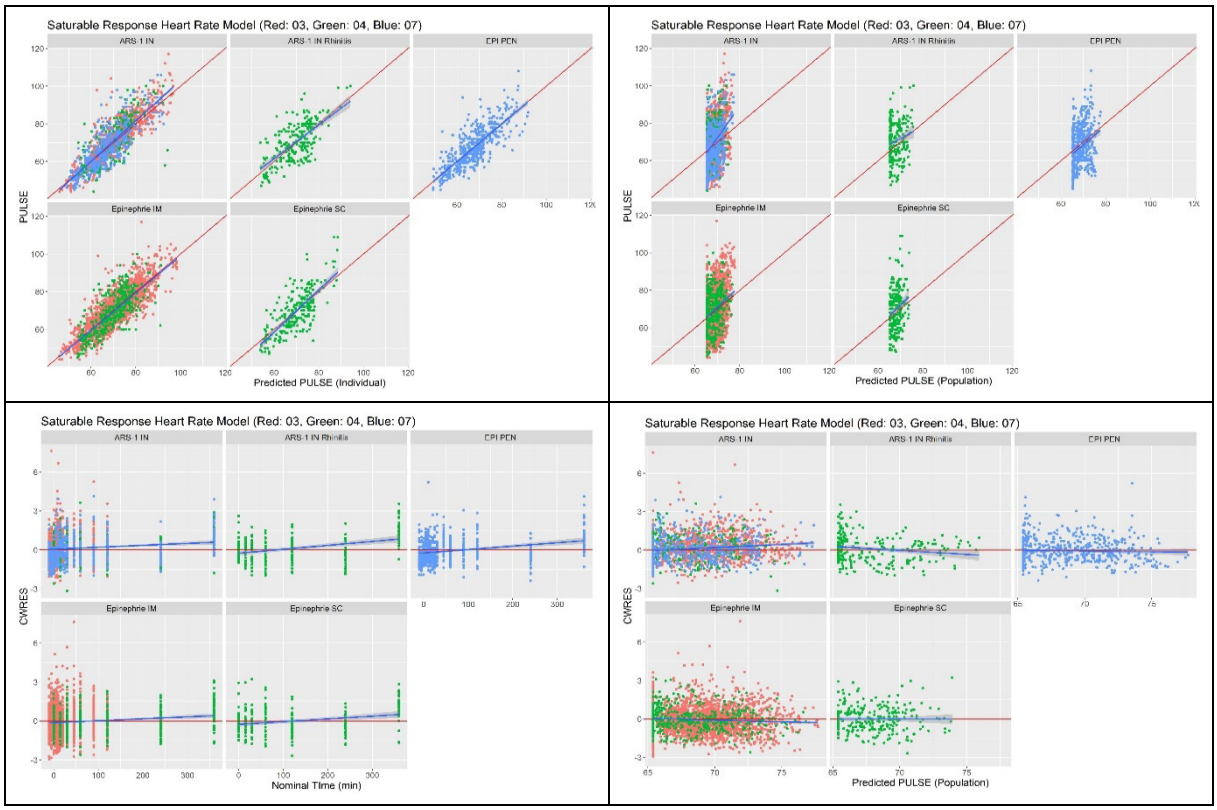


図 2.7.2-152　PK/PD データ：適合度（PR）

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 19

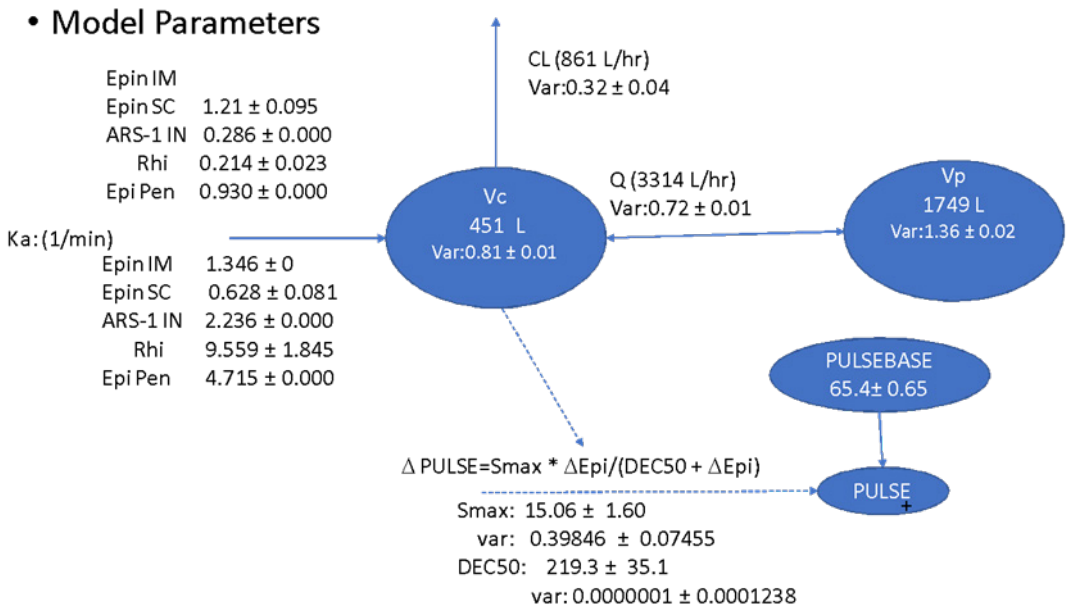


図 2.7.2-153　PK/PD モデル及びパラメータ（PR）

Note: Ka is the absorption constant for adrenaline, Vc is the central volume of distribution for adrenaline, Vp is the peripheral volume of distribution for adrenaline, S_{max} is the maximal PR (Pulse) response, PR (Pulse) base is the baseline blood pressure, ΔEpi is the change in adrenaline concentrations.

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 20

表 2.7.2-300　PK/PD モデル（PR）に伴う MOFV の変化

Model	MOFV
Linear Direct Response	25819.186
Saturable Direct Response	25721.852 (Final)
S_{max} Decline	25721.852
Tolerance Model	25819.187

Source: Modeling and Simulation Report, Table 15

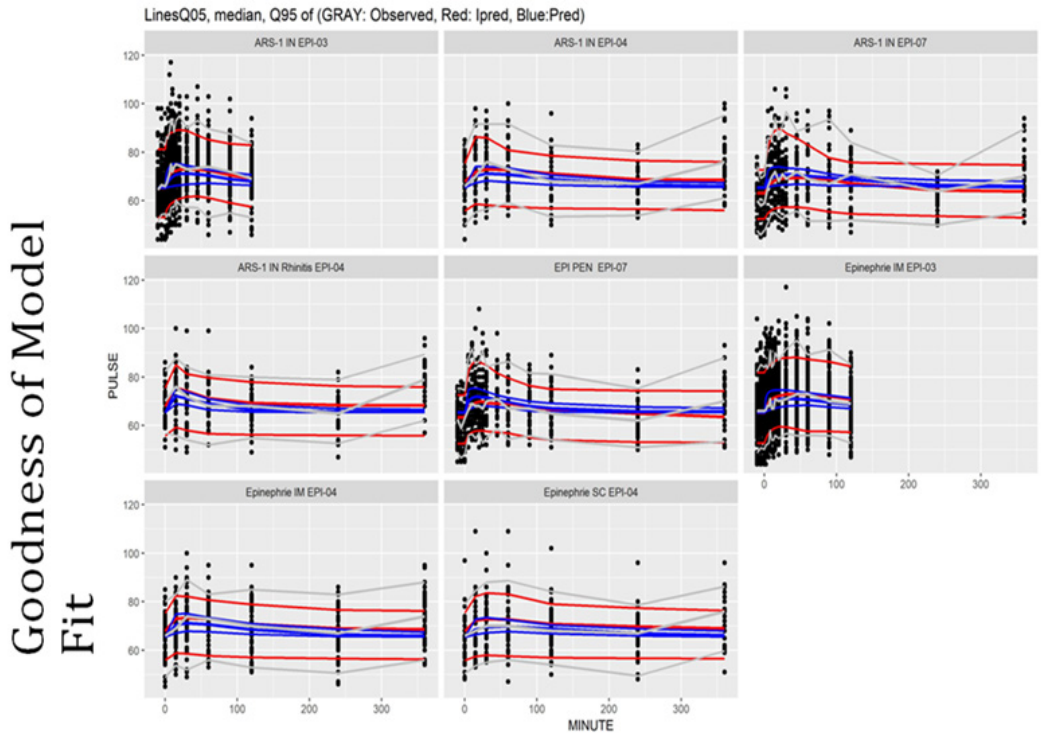


図 2.7.2-154　PK/PD データ：適合度（PR）

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 21

2.7.2.3.2.1.5　小児での投与量を決定するための ARS-1 の PK（及び PD）のシミュレーション

PPK 解析に基づいた推定 LogSD 値から評価した理論上の上限及び下限範囲から、検出力 80%で CL 及び AUC について分布範囲（0.6 及び 1.4）を満たすための症例数は 7 例及び 11 例であった（表 2.7.2-301 及び表 2.7.2-302）。2020 年 6 月時点のアメリカ疾病予防管理センターによる小児体重表を用いて、体重に基づくクリアランスをシミュレートした。

表 2.7.2-301　上限値 1.4 及び下限値 0.6 で 80%の検出力を得るための症例数

N	LogSD	LB	UB
2	0.409141734	0.025324255	39.48783433
3		0.361908301	2.763130871
4		0.521505322	1.917525973
5		0.601687807	1.661991465
6		0.6509204	1.536286157
7		0.684961263	1.459936575
8		0.710311943	1.407832165
9		0.730158112	1.369566377
10		0.746259141	1.340017086
11		0.759674553	1.316353162
12		0.771085316	1.296873354
13		0.780951778	1.280488794
14		0.789597937	1.266467342
15		0.797259434	1.254296854

Upper Bound 1.4 with power 0.8 minimum N = 11

Lower Bound 0.6 with power 0.8 minimum N = 7

Source: Modeling and Simulation Report, Table 16

表 2.7.2-302　上限値 1.4 で 80%の検出力を得るための被験者数

Age Group	12<=AGE<18			4<=AGE<6			6<=AGE<12		
Sex	ALL	F	M	ALL	F	M	ALL	F	M
Adult Weight	Scale Factor 0.75								
Ind Weight	11	12	12	11	11	12	11	12	12
GeoMean WT	11	12	12	11	11	11	12	12	12
Adult Weight	Scale Factor 0.891								
Ind Weight	11	12	13	11	12	11	11	14	13
GeoMean WT	11	12	13	11	12	12	11	13	13

Source: Modeling and Simulation Report, Table 17

被験者のクリアランス値は、EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験の被験者 142 例から再サンプリング後に算出した。検出力の値：0.75（従来値）及び 0.891（NONMEM 適合の母集団推定値）の両方を小児集団の体重補正クリアランスのシミュレーションに使用した。主要サンプルの症例数は、性別ごとに 4 <= AGE < 6 に 2400 例、6 <= AGE < 12 及び 12 <= AGE < 18 は 7200 例であった。症例数及び年齢群ごとに 1000 回のシミュレーションを実施した。

小児のシミュレーションから、AUC 及び C_{max} は成人の AUC 及び C_{max} と重なっているが、C_{max} 及び AUC の両方について 4-6 歳年齢群の 1.0 mg 用量及び AUC について 6-12 歳年齢群の 1.0 mg 用量で重複度が小さいことが示唆される。4～6 歳の年齢群では 1.0 mg 投与法でも SBP 及び PR の変化量が成人の値と重複している（図 2.7.2-155）。

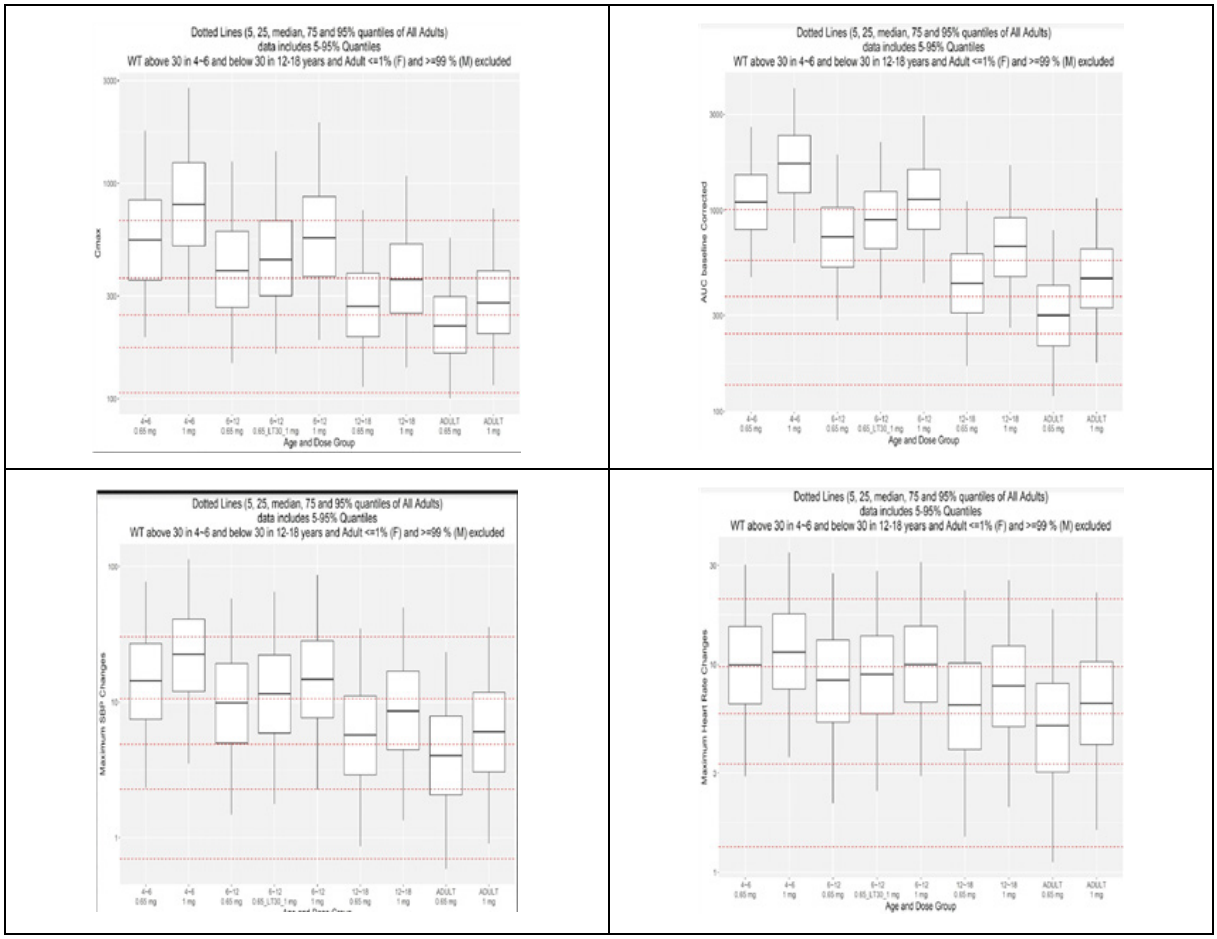


図 2.7.2-155　小児集団における C_{max}、AUC、SBP、PR のシミュレーション

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 22

2.7.2.3.2.1.6 **民族ブリッジング解析**

米国の試験と同様に、IM、SC、エピペン、経鼻、並びに鼻炎の被験者における経鼻投与の吸収コンパートメントを用いた 2 コンパートメントモデルが、日本人及び日本人以外の試験の併合データセットにおけるアドレナリンの PK を最も良く説明している。日本人の民族性以外では、クリアランス、Vc、Vp、Q 等の PK パラメータに対する検定した重要な共変量は体重及び BMI であった（図 2.7.2-156 及び表 2.7.2-17）。最終モデルから、観察された PK のばらつきを説明する際に日本人患者に対して異なる F を設定することが重要であることが示唆される。

米国人集団に対する日本人集団の相対的バイオアベイラビリティは、IM、エピペン、ARS-1 でそれぞれ 2.3、2.17、1.0 であることから、IM/エピペンの吸収は米国人集団と比較して日本人患者で異なるが、ARS-1 の吸収は日本人集団と米国集団で同じであることが示唆される。また、日本人データがない（米国データのみ）F について共変量を検討した結果、体重が重要な共変量であることが示された。

F の調整後、体重（BMI ではない）により、Vd/Vc 及びクリアランスに関する MOFV の追加の差を説明することができる。また、クリアランス及び差の容積に対する体重の倍率はそれぞれ 0.62 及び 1.2 であり、クリアランス及び分布容積の調整に用いる典型的な相対成長率である 0.75 及び 1 とほぼ同じであることも重要である。そのため、相対的バイオアベイラビリティを考慮すると、日本人集団と米国人集団の間で認められる変動の大部分を説明することができる。

また、文献データから、体重が軽い人は筋肉が小さく、痩せていることを示唆するため、筋肉における相対的な分布容積が IM/エピペンによる薬物の吸収に影響を及ぼすと推察された。推定が正しければ、筋肉量に対する分布容積は低体重者の方が大きく、吸収量が大きくなる可能性がある。この要因は、体重の軽い日本人被験者への IM/エピペン投与後に曝露量が 2 倍増加したという所見の重要な寄与因子である可能性が高い（具体的には、体重の軽い日本人被験者では筋肉量が少なく、全筋肉量に対する分布容積が大きくなる）。

表 2.7.2-303 ブリッジング解析のための PK モデルに伴う MOFV の変化

	THETA1	THETA2	THETA3	THETA4	THETA5
	Baseline	CL	Vc	Q	Vp
	pg/mL	1000 L/hr	1000 L	1000 L/hr	1000 L/hr
Estimate	27.28100	1.02496	0.82605	0.40953	3.39237
S.E.	0.00340	0.00027	0.00017	0.00001	0.00002
	Omega				
Estimate	1.65E-01	2.18E-01	7.55E-01	8.98E-01	8.49E-01
S.E.	5.07E-03	2.24E-03	1.80E-03	3.81E-04	2.50E-03

	THETA6	THETA7	THETA9	THETA11	THETA13	THETA8	THETA10	THETA12	THETA14
	Ka (1/hr)					rBA (Ratio)			
	Epinephrine	Epinephrine	Epipen	ARS-1	ARS-1	Epinephrine	Epipen	ARS-1	ARS-1
	IM	SC	IM	IN	IN Rhi	SC	IM	IN	IN Rhi
Estimate	1.52827	0.73207	5.24465	1.71479	9.70807	1.25686	0.94595	0.37266	0.24356
S.E.	0.00001	0.09053	0.00001	0.00000	0.71067	0.03292	0.00000	0.00002	0.00929
	Omega								
Estimate	7.31E-01	5.75E-01	2.00E+00	1.61E+00	1.12E+00				
S.E.	2.17E-04	2.44E-01	1.78E-04	3.98E-04	3.79E-01				

	THETA15	THETA16	THETA17
	rBA of JP01 Study to US studies 3,4,7 (ratio)		
	Epinephrine	ARS-1	Epipen
Estimate	2.32977	1.01219	2.17953
S.E.	0.00014	0.00000	0.00000

	THETA18	THETA19
	Scaling Factor to WT	
	CL	Vd
Estimate	0.62773	1.24546
S.E.	0.00001	0.00009

Sigma			
Study			
JP01	03	04	07
0.17850	0.23829	0.23889	0.18649
0.00000	0.00001	0.00684	0.00966

Note: Each parameter estimate (THETA) is listed in the Table above and its associated pharmacokinetic parameter such as CL are reported. The associated units are also reported. In additions, the estimates of Omega are reported., CL = Clearance, Vc = Volume of Distribution, Q = Intercompartmental Clearance, Vp = Peripheral Volume of Distribution, Ka = Absorption constant, Rba or rBA = relative bioavailability or F

Source: Modeling and Simulation Report, Table 18

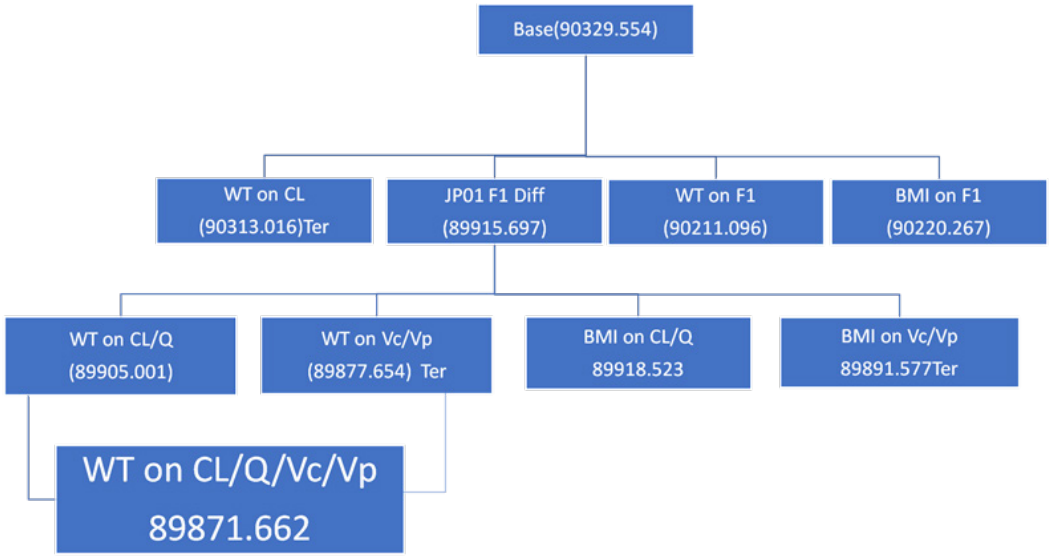


図 2.7.2-156　ブリッジング解析：MOVF 進行

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 23

2.7.2.3.2.2　PPK 及び PK/PD－結論

PK

IM、SC、エピペン、経鼻、並びに鼻炎の被験者における経鼻投与の吸収コンパートメントを用いた 2 コンパートメントモデルが、アドレナリンの PK を最も良く説明している。ARS-1 の経鼻投与及び鼻炎患者への経鼻投与は、IM/エピペン又は SC 投与に比べて吸収が速い。グラフによる解析（関連する p 値）及び共変量解析に基づくと、体重は BMI 又は年齢と比較して最も重要な共変量であると思われる。

PK/PD

SBP の変化は、曝露量依存的な最大効果の減少（S_{max}）によって合理的に説明がつく。PR の変化は、飽和直接リンクモデルによって最も良く説明される。

小児

小児のシミュレーションから、AUC 及び C_{max} が成人の AUC 及び C_{max} と重なっているが、C_{max} 及び AUC の両方について 4～6 歳群及び AUC について 6～12 歳群の 1.0 mg 用量で重複度が小さいことが示唆される。4～6 歳群では 1.0 mg 投与法でも SBP 及び PR の変化量が成人の値と重複している。

ブリッジング解析

米国の試験及び解析と同様に、IM、SC、エピペン、経鼻、並びに鼻炎の被験者における経鼻投与の吸収コンパートメントを用いた 2 コンパートメントモデルが、日本人及び日本人以外の試験の併合データセットにおけるアドレナリンの PK を最も良く説明している。日本人患者の相対的バイオアベイラビリティは、IM、エピペン、ARS-1 でそれぞれ 2.3、2.17、1.0 であることか

ら、IM／エピペンの吸収は米国人集団と比較して日本人患者で異なるが、ARS-1 の吸収は日本人集団と米国人集団で同じであることが示唆される。そのため、相対的バイオアベイラビリティを考慮すると、日本人集団と米国人集団の間で認められる変動の大部分を説明することができる。このことは、日本人の低体重者で IM／エピペンによる曝露量が 2 倍に増加したのは、筋肉が少なく、全筋肉量に対する分布容積が大きいためである可能性が高いことを示唆した文献データによって裏づけられている（Al-Gindan-2014、Hill-2016、Hasunuma-2016）。

2.7.2.4　特別な試験

その他の特別な臨床薬理試験は実施していない。

2.7.2.5 付録

付録 1 臨床薬理試験の要約

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments Dose; Route	Subjects	PK Parameters (Adrenaline)		
					t_{max} (min) (median)	C_{max} (pg/mL) (mean)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) (mean)
EPI 03	To assess the comparative BA of adrenaline after IN administration of ARS- 1 with an IM injection of adrenaline after both 1 and 2 doses	Phase 1, randomized, single-dose, 5-treatment, 5-period, crossover study	ARS-1 IN: 1.0 mg, single dose (first dose only); 1.0 mg, two doses (first dose only) Adrenaline IM: 0.3 mg, single dose; 0.3 mg, two doses; 0.5 mg, single dose	 42 28 68 70 69	 30.0 30.0 45.0 45.0 45.0	 284 504 244 436 378	 25700 44900 27300 47500 43800
EPI 04	To assess the comparative BA after IN administration of ARS-1 in subjects with induced allergic rhinitis and to evaluate the impact of nasal edema and congestion on the absorption of adrenaline	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, 3-treatment, 5-period, crossover study	ARS-1; IN: 1.0 mg, single dose; 1.0 mg, single dose (rhinitis) Adrenaline IM: 0.3 mg, single dose; 0.5 mg, single dose Adrenaline SC: 0.3 mg, single dose	 35 34 36 23 35	 20 10 45 45 45	 286 401 270 389 246	 28200 22900 26900 45400 30200
EPI 07	To assess the comparative BA and PD of adrenaline after IN administration of ARS-1 with EpiPen after both 1 and 2 doses	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, 5-treatment, 5-period, crossover study	ARS-1 IN: 1.0 mg, once, first dose only; 1.0 mg, twice (L/R), first dose only; 1.0 mg, twice (L/L), first dose only EpiPen: EpiPen, 0.3 mg, single dose; EpiPen, 0.3 mg, two doses	 22 7 7 35 36	 25.0 20.0 21.0 24.0 25.5	 247 357 544 375 654	 22700 34600 34400 30200 52400

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments Dose; Route	Subjects	PK Parameters (Adrenaline)		
					t_{max} (min) (median)	C_{max} (pg/mL) (mean)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) (mean)
EPI JP01	To assess the PK after administration of IN ARS-1 and IM adrenaline in subjects with normal nasal conditions and with induced allergic rhinitis	Phase 1, partially randomized, open-label, single-dose, 4-period crossover study	ARS-1 1.0 mg Adrenaline 0.3 mg IM EpiPen 0.3 mg ARS-1 1.0 mg with rhinitis	36 35 30 35	12.5 45.0 10.0 10.0	364 549 676 463	30600 56500 49400 33600
EPI JP02	To assess the comparative bioavailability of adrenaline after administration of ARS-1 (2.0 mg IN adrenaline) or IM injection in Japanese subjects	Phase 1, two-period, two-treatment, randomized, crossover study	ARS-1 2.0 mg Adrenaline 0.3 mg IM ARS-1 2.0 mg without outlier (Subject [redacted])	12 12 11	20.0 45.0 20.0	814 268 583	56782 30644 45573
EPI JP03	To assess the effect of ARS-1 after administration in patients with symptoms (grade 2 or greater based on anaphylaxis guideline) induced by an oral food challenge	Phase 3, single-period, single-dose study	15 – < 30 kg: ARS-1 1.0 mg ≥ 30 kg: ARS-1 2.0 mg	 6 9	N/A	N/A	N/A
EPI 10	To assess the PK of three doses of ARS-1 in pediatric allergy subjects. To evaluate the comparative PD response in pediatric allergy subjects	Phase 1, single-dose, single treatment study	15 – < 30 kg: ARS 0.65 mg ARS 1.0 mg ≥ 30 kg: ARS 1.0 mg ARS 2.0 mg	 11 21 25 21	 12.5 20.0 20.1 29.5	 534 651 253 690	 21800 35100 14000 40200

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments Dose; Route	Subjects	PK Parameters (Adrenaline)		
					t_{max} (min) (median)	C_{max} (pg/mL) (mean)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) (mean)
EPI 12	To assess the comparative PK of adrenaline after self-administration of ARS-1, EpiPen, and Symjepi in subjects with Type I allergy conditions. To evaluate the comparative PD response based on PR and SBP in subjects with Type I allergy conditions.	Phase 1, single-dose, four-treatment, four-period, randomized crossover study	ARS-1 1.0 mg; 0.25% DDM EpiPen 0.3 mg Symjepi 0.3 mg ARS-1 1.0 mg; 0.35% DDM	18 29 34 17	34.5 15.0 30.0 21.0	187 458 391 207	16800 23400 22600 15600
EPI 14	To assess the comparative pharmacokinetics of ARS-1 in subjects with normal nasal conditions and with an upper respiratory tract infection (URTI) to evaluate the impact of nasal edema and congestion on the absorption of adrenaline	Phase 1, single-dose, two-period study	ARS-1 2.0 mg, normal nasal conditions ARS-1 2.0 mg, URTI conditions	16 21	45.7 45.0	570 490	64400 58700

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments Dose; Route	Subjects	PK Parameters (Adrenaline)		
					t_{max} (min) (median)	C_{max} (pg/mL) (mean)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) (mean)
EPI 15	To assess the comparative bioavailability of adrenaline after ARS-1 (2.0 mg), EpiPen 0.3 mg, and adrenaline and IM injection 0.3 mg in healthy volunteers. To evaluate the comparative PD response	Phase 1, two-part, six-treatment, six-period, single and repeat dose, crossover study	*Part 1* ARS-1 2.0 mg, single dose EpiPen 0.3 mg. single dose Adrenaline 0.3 mg IM, single dose *Part 2* ARS-1 2.0 mg, twice (R/R), ARS-1 2.0 mg, twice (L/R), EpiPen 0.3 mg, twice.	 42 35 41 36 38 37	 30.0 8.00 45.0 30.0 30.0 15.0	 481 612 309 805 946 719	 43500 30900 29000 72500 85000 49900
EPI 16	To assess the comparative bioavailability of adrenaline after ARS-1 2.0 mg, EpiPen 0.3 mg, and IM adrenaline 0.3 mg adrenaline in healthy volunteers. To evaluate the comparative PD response	Phase 1, four-treatment, partially randomized, crossover study	ARS-1 2.0 mg ARS-1 2.0 mg with rhinitis Adrenaline 0.3 mg IM Adrenaline 0.5 mg IM.	36 33 31 31	20.0 6.00 45.0 45.0	491 309 283 452	37100 23500 27700 42400

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments Dose; Route	Subjects	PK Parameters (Adrenaline)		
					t_{max} (min) (median)	C_{max} (pg/mL) (mean)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) (mean)
EPI 17	To assess the comparative bioavailability of adrenaline after self-administration of ARS-1 2.0 mg or study staff-administered IM injection in subjects with Type I allergies To evaluate the comparative PD response	Phase 1, single-dose, two-treatment, two-period, randomized crossover study	ARS-1 2.0 mg, self-administered. Adrenaline injection 0.3 mg IM, study staff-administered	32 42	30.0 45.0	448 322	50365 33494
EPI 18	To evaluate the comparative PK and PD of two doses of ARS-1 2.0 mg with IM 0.3 mg under allergic rhinitis conditions and normal conditions.	Phase 1, five-treatment period, randomized, cross-over study in Type 1 allergy patients	Normal Nasal Conditions				
			ARS-1 2.0 mg twice R/L	43	20	1064	68230
			Adrenaline IM 0.3 mg twice R/L	42	55	420	37311
			Rhinitis Conditions				
			ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	15	581	35723
			ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	20	852	66424
			Adrenaline IM 0.3 mg twice R/L	42	45	495	42821

ネフィー点鼻液 1 mg
ネフィー点鼻液 2 mg

（アドレナリン）

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.3　臨床的有効性

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.7.3　臨床的有効性の概要 18
2.7.3.1　背景及び概観 18
2.7.3.1.1　背景 18
2.7.3.1.2　原薬 18
2.7.3.1.3　アドレナリンの鼻腔内（IN）投与、肺吸収の臨床経験 19
2.7.3.1.4　[redacted]社製ユニットドーズ噴霧器を使用する背景 20
2.7.3.1.5　アドレナリンの作用機序 – 有効性の代理指標の根拠 20
2.7.3.1.6　アナフィラキシー治療薬としてのアドレナリン製剤 26
2.7.3.1.7　有効性プログラム 27
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 29
2.7.3.2.1　治験実施医療機関の担当者による投与：ARS-1 のみ（対照薬なし）、I 型アレルギー患者が対象 30
2.7.3.2.2　治験実施医療機関の担当者による投与：ARS-1 及び対照薬 –I 型アレルギー患者を対象とする単回投与試験 61
2.7.3.2.3　治験実施医療機関の担当者による投与：ARS-1 及び対照薬 – 健康被験者を対象とする単回及び 2 回投与試験 128
2.7.3.2.4　自己投与試験 190
2.7.3.2.5　自己投与及び治験実施医療機関の担当者による投与試験 212
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 225
2.7.3.3.1　統合 PK-PD 解析 - 試験対象集団 225
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 273
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 273
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 273
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 274
2.7.3.6　付録 275

表目次

表 2.7.3-1　アドレナリンの主な薬理作用 21
表 2.7.3-2　SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ 34
表 2.7.3-3　DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ 35
表 2.7.3-4　PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ 36
表 2.7.3-5　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg のペアワイズ比較（15～30 kg）： SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差 37
表 2.7.3-6　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg のペアワイズ比較（15～30 kg）： SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値 38
表 2.7.3-7　ARS-1 1.0 mg と ARS-1 2.0 mg のペアワイズ比較（30 kg 以上）： SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差 38
表 2.7.3-8　ARS-1 1.0 mg と ARS-1 2.0 mg のペアワイズ比較（30 kg 以上）： SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値 39
表 2.7.3-9　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg のペアワイズ比較（15～30 kg）： DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差 40
表 2.7.3-10　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg のペアワイズ比較（15～30 kg）： DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値 40
表 2.7.3-11　ARS-1 1.0 mg と ARS-1 2.0 mg のペアワイズ比較（30 kg 以上）： DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差 41
表 2.7.3-12　1.0 mg IN と 2.0 mg IN のペアワイズ比較（30 kg 以上）： DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値 41
表 2.7.3-13　0.65 mg IN（15～30 kg）と 1.0 mg IN（15～30 kg）のペアワイズ比較： PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差 42
表 2.7.3-14　0.65 mg IN（15～30 kg）と 1.0 mg IN（15～30 kg）のペアワイズ比較： PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値 42
表 2.7.3-15　1.0 mg IN（30 kg 以上）と 2.0 mg IN（30 kg 以上）のペアワイズ比較： PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差 43
表 2.7.3-16　1.0 mg IN（30 kg 以上）と 2.0 mg IN（30 kg 以上）のペアワイズ比較： PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値 43
表 2.7.3-17　SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ 49
表 2.7.3-18　DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ 50
表 2.7.3-19　PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ 51
表 2.7.3-20　グレード 2 以上の全ての事象 54
表 2.7.3-21　主症状 54
表 2.7.3-22　代替治療が不要であった患者の割合 55
表 2.7.3-23　症状の消失（グレード 2 からグレード 0）までの時間（全ての症状） 57
表 2.7.3-24　器官別及び用量別の症状の消失（グレード 2 からグレード 0）までの時間 58
表 2.7.3-25　SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量 63

表 2.7.3-26　DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量.....63
表 2.7.3-27　PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量.....63
表 2.7.3-28　投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（主要解析対象集団）.....75
表 2.7.3-29　投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（副次解析対象集団）.....75
表 2.7.3-30　投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（主要解析対象集団）.....76
表 2.7.3-31　投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（副次解析対象集団）.....76
表 2.7.3-32　投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（主要解析対象集団）.....77
表 2.7.3-33　投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（副次解析対象集団）.....77
表 2.7.3-34　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（主要解析対象集団）.....78
表 2.7.3-35　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（副次解析対象集団）.....79
表 2.7.3-36　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（主要解析対象集団）.....80
表 2.7.3-37　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（副次解析対象集団）.....81
表 2.7.3-38　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（主要解析対象集団）.....82
表 2.7.3-39　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（副次解析対象集団）.....83
表 2.7.3-40　SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ.....93
表 2.7.3-41　DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ.....93
表 2.7.3-42　PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ.....94
表 2.7.3-43　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析.....95
表 2.7.3-44　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析.....95
表 2.7.3-45　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析.....96
表 2.7.3-46　SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 主要解析対象集団.105
表 2.7.3-47　SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 副次解析対象集団.106
表 2.7.3-48　DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 主要解析対象集団.107
表 2.7.3-49　DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 副次解析対象集団.108
表 2.7.3-50　PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 主要解析対象集団....109
表 2.7.3-51　PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 副次解析対象集団....110
表 2.7.3-52　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態） – 主要解析対象集団.....111
表 2.7.3-53　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態） – 副次解析対象集団.....112
表 2.7.3-54　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態） – 主要解析対象集団.....113

表 2.7.3-55　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）　– 副次解析対象集団 114
表 2.7.3-56　鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – 主要解析対象集団 115
表 2.7.3-57　鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – 副次解析対象集団 115
表 2.7.3-58　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）　– 主要解析対象集団 116
表 2.7.3-59　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）　– 副次解析対象集団 117
表 2.7.3-60　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）　– 主要解析対象集団 118
表 2.7.3-61　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）　– 副次解析対象集団 119
表 2.7.3-62　鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – 主要解析対象集団 120
表 2.7.3-63　鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – 副次解析対象集団 120
表 2.7.3-64　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）　– 主要解析対象集団 121
表 2.7.3-65　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）　– 副次解析対象集団 122
表 2.7.3-66　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）　– 主要解析対象集団 123
表 2.7.3-67　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）　– 副次解析対象集団 124
表 2.7.3-68　鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の PR に対する PD パラメータの統計解析 – 主要解析対象集団 125
表 2.7.3-69　鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の PR に対する PD パラメータの統計解析 – 副次解析対象集団 125
表 2.7.3-70　SBP に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量　– 初回 ARS-1 投与のみ 130
表 2.7.3-71　DBP に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量 – 単回投与 130
表 2.7.3-72　PR に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量 – 初回 ARS-1 投与のみ 131
表 2.7.3-73　SBP に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量　– 初回 ARS-1 投与のみ 134
表 2.7.3-74　DBP に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量　– 初回 ARS-1 投与のみ 134

表 2.7.3-75 PR に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量 – 初回 ARS-1 投与のみ 135
表 2.7.3-76 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（主要解析対象集団） 147
表 2.7.3-77 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（副次解析対象集団） 147
表 2.7.3-78 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（主要解析対象集団、再解析） 148
表 2.7.3-79 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（副次解析対象集団） 148
表 2.7.3-80 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（主要解析対象集団） 149
表 2.7.3-81 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（副次解析対象集団） 149
表 2.7.3-82 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（主要解析対象集団、再解析） 150
表 2.7.3-83 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（副次解析対象集団） 150
表 2.7.3-84 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（主要解析対象集団） 151
表 2.7.3-85 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（副次解析対象集団） 151
表 2.7.3-86 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（主要解析対象集団、再解析） 152
表 2.7.3-87 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（副次解析対象集団） 152
表 2.7.3-88 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（主要解析対象集団） 153
表 2.7.3-89 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（副次解析対象集団） 154
表 2.7.3-90 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2 （主要解析対象集団） 155
表 2.7.3-91 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2 （副次解析対象集団） 156
表 2.7.3-92 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（主要解析対象集団） 157

表 2.7.3-93 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（副次解析対象集団）.....158
表 2.7.3-94 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2 （主要解析対象集団）.....159
表 2.7.3-95 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2 （副次解析対象集団）.....160
表 2.7.3-96 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（主要解析対象集団）.....161
表 2.7.3-97 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（副次解析対象集団）.....162
表 2.7.3-98 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2 （主要解析対象集団）.....163
表 2.7.3-99 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2 （副次解析対象集団）.....164
表 2.7.3-100 SBP に対する PD パラメータの要約統計量 – 全被験者.....175
表 2.7.3-101 DBP に対する PD パラメータの要約統計量 – 全被験者.....175
表 2.7.3-102 PR に対する PD パラメータの要約統計量 – 全被験者.....175
表 2.7.3-103 SBP に対するアドレナリンの pAUEC 平均値 – 全被験者.....176
表 2.7.3-104 DBP に対するアドレナリンの pAUEC 平均値 – 全被験者.....177
表 2.7.3-105 PR に対するアドレナリンの pAUEC 平均値 – 全被験者.....178
表 2.7.3-106 SBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 正常な鼻腔状態、 全被験者.....180
表 2.7.3-107 SBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 鼻炎状態、全被験者.....181
表 2.7.3-108 SBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 鼻炎状態、全被験者.....182
表 2.7.3-109 DBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 正常な鼻腔状態、 全被験者.....183
表 2.7.3-110 DBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 鼻炎状態、全被験者.....184
表 2.7.3-111 DBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 鼻炎状態、全被験者.....185
表 2.7.3-112 PR に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 正常な鼻腔状態、 全被験者.....186

表 2.7.3-113　PR に対する PD パラメータの統計解析　ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L）　– 鼻炎状態、全被験者 187
表 2.7.3-114　PR に対する PD パラメータの統計解析　ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L）　– 鼻炎状態、全被験者 188
表 2.7.3-115　投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量 196
表 2.7.3-116　投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量 197
表 2.7.3-117　投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量 198
表 2.7.3-118　エピペン 0.3 mg（Reference）、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの統計解析 200
表 2.7.3-119　Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの統計解析 201
表 2.7.3-120　ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの統計解析 202
表 2.7.3-121　エピペン 0.3 mg（Reference）、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの統計解析 204
表 2.7.3-122　Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの統計解析 205
表 2.7.3-123　ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの統計解析 206
表 2.7.3-124　エピペン 0.3 mg（Reference）、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの統計解析 208
表 2.7.3-125　Symjepi 0.3 mg（Reference）、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの統計解析 209
表 2.7.3-126　ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの統計解析 210
表 2.7.3-127　SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ　– 主要解析対象集団 218
表 2.7.3-128　SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ　– 副次解析対象集団 218
表 2.7.3-129　DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ　– 主要解析対象集団 219
表 2.7.3-130　DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ　– 副次解析対象集団 219
表 2.7.3-131　PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ　– 主要解析対象集団 .. 220

表 2.7.3-132 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 副次解析対象集団..220
表 2.7.3-133 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態） – 主要解析対象集団.....221
表 2.7.3-134 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態） – 副次解析対象集団.....221
表 2.7.3-135 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態） – 主要解析対象集団.....222
表 2.7.3-136 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態） – 副次解析対象集団.....222
表 2.7.3-137 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態） – 主要解析対象集団.....223
表 2.7.3-138 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態） – 副次解析対象集団.....223
表 2.7.3-139 投与法別の SBP の E_{max} 及び t_{Emax} の統合解析.....230
表 2.7.3-140 投与法別の DBP の E_{max} 及び t_{Emax} の統合解析.....231
表 2.7.3-141 投与法別の PR の E_{max} 及び t_{Emax} の統合解析.....232
表 2.7.3-142 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....234
表 2.7.3-143 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....234
表 2.7.3-144 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....235
表 2.7.3-145 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....235
表 2.7.3-146 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....235
表 2.7.3-147 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....236
表 2.7.3-148 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....236
表 2.7.3-149 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....236
表 2.7.3-150 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.237
表 2.7.3-151 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....237
表 2.7.3-152 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....237

表 2.7.3-153 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....238
表 2.7.3-154 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する最小二乗平均値の差.....238
表 2.7.3-155 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....238
表 2.7.3-156 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....239
表 2.7.3-157 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....239
表 2.7.3-158 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....239
表 2.7.3-159 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....240
表 2.7.3-160 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....240
表 2.7.3-161 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....240
表 2.7.3-162 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....241
表 2.7.3-163 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....241
表 2.7.3-164 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....241
表 2.7.3-165 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....242
表 2.7.3-166 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差 242
表 2.7.3-167 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....242
表 2.7.3-168 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....243
表 2.7.3-169 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....243
表 2.7.3-170 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....243
表 2.7.3-171 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 投与での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....244

表 2.7.3-172　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....244
表 2.7.3-173　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....244
表 2.7.3-174　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与間の PR のベースラインからの変化量の PD パラメータの最小二乗平均値の差.....245
表 2.7.3-175　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....245
表 2.7.3-176　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....245
表 2.7.3-177　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....246
表 2.7.3-178　ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....246
表 2.7.3-179　ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....246
表 2.7.3-180　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....247
表 2.7.3-181　ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）での PR のベースラインからの変化量の PD パラメータの最小二乗平均値.....247
表 2.7.3-182　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差...247
表 2.7.3-183　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....248
表 2.7.3-184　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....248
表 2.7.3-185　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....248
表 2.7.3-186　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....249
表 2.7.3-187　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....249
表 2.7.3-188　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差.....249
表 2.7.3-189　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値.....250
表 2.7.3-190　アドレナリン濃度の平均値に応じた SBP のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析.....261

表 2.7.3-191 アドレナリン濃度の平均値に応じた DBP のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析 262
表 2.7.3-192 アドレナリン濃度の平均値に応じた PR のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析 263
表 2.7.3-193 E_{max} モデルで算出したパラメータ（SBP 及び PR）のベースラインからの変化量 272
表 2.7.3-194 E_{max} モデルで算出したパラメータ（DBP）のベースラインからの変化量 272

図目次

図 2.7.3-1　アドレナリンの化学構造 19
図 2.7.3-2　SBP のベースラインからの平均変化量の推移 32
図 2.7.3-3　DBP のベースラインからの平均変化量の推移 32
図 2.7.3-4　PR のベースラインからの平均変化量の推移 33
図 2.7.3-5　SBP のベースラインからの平均変化量（+ 標準誤差）の推移 46
図 2.7.3-6　DBP のベースラインからの平均変化量（+ 標準誤差）の推移 47
図 2.7.3-7　PR のベースラインからの平均変化量（+ 標準誤差）の推移 48
図 2.7.3-8　グレード 2 症状の消失の推移 56
図 2.7.3-9　器官症状の総合グレードの推移 56
図 2.7.3-10　用量別の SBP の平均値及び平均変化量の推移 59
図 2.7.3-11　用量別の DBP の平均値及び平均変化量の推移 59
図 2.7.3-12　用量別の PR の平均値及び平均変化量の推移 60
図 2.7.3-13　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量（360 分後まで）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 68
図 2.7.3-14　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 69
図 2.7.3-15　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量（360 分後まで）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 70
図 2.7.3-16　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 71
図 2.7.3-17　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量（360 分後まで）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 72
図 2.7.3-18　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 73
図 2.7.3-19　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の推移（120 分後まで） 88
図 2.7.3-20　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の推移（最初の 60 分） 88
図 2.7.3-21　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の推移 （120 分後まで：被験者 [redacted] を除外） 89
図 2.7.3-22　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の推移（120 分後まで） 89
図 2.7.3-23　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の推移（最初の 60 分） 90
図 2.7.3-24　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の推移（120 分後まで：被験者 [redacted] を除外） 90
図 2.7.3-25　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の推移（120 分後まで） 91
図 2.7.3-26　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の推移（最初の 60 分） 91
図 2.7.3-27　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の推移（120 分後まで： 被験者 [redacted] を除外） 92

図 2.7.3-28　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量（左：主要解析対象集団、右：副次解析対象集団）.....101
図 2.7.3-29　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量（左：主要解析対象集団、右：副次解析対象集団）.....102
図 2.7.3-30　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量（左：主要解析対象集団、右：副次解析対象集団）.....103
図 2.7.3-31　SBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（主要解析対象集団）.139
図 2.7.3-32　SBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（副次解析対象集団）.140
図 2.7.3-33　SBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（主要解析対象集団、再解析）.....140
図 2.7.3-34　SBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（副次解析対象集団）.141
図 2.7.3-35　DBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（主要解析対象集団）.141
図 2.7.3-36　DBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（副次解析対象集団）.142
図 2.7.3-37　DBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（主要解析対象集団、再解析）.....142
図 2.7.3-38　DBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（副次解析対象集団）.143
図 2.7.3-39　PR のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（主要解析対象集団）....143
図 2.7.3-40　PR のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（副次解析対象集団）....144
図 2.7.3-41　PR のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（主要解析対象集団、再解析）.....144
図 2.7.3-42　PR のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（副次解析対象集団）....145
図 2.7.3-43　SBP のベースラインからの平均変化量（120 分及び 60 分スケール）.....172
図 2.7.3-44　DBP のベースラインからの平均変化量（120 分及び 60 分スケール）.....173
図 2.7.3-45　PR のベースラインからの平均変化量（120 分及び 60 分スケール）.....174
図 2.7.3-46　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量.....194
図 2.7.3-47　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量.....194
図 2.7.3-48　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量.....194
図 2.7.3-49　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量.....215
図 2.7.3-50　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量.....216
図 2.7.3-51　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量.....216
図 2.7.3-52　単回投与後の SBP のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）.....226
図 2.7.3-53　2 回投与後の SBP のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）.....227
図 2.7.3-54　単回投与後の DBP のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）.....227
図 2.7.3-55　2 回投与後の DBP のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）.....228
図 2.7.3-56　単回投与後の PR のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）.....228
図 2.7.3-57　2 回投与後の PR のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）.....229
図 2.7.3-58　投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する E_{max} のボックスプロット.251
図 2.7.3-59　投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する t_{Emax} のボックスプロット 252

図 2.7.3-60　投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する $AUEC_{0-t}$ のボックスプロット 253
図 2.7.3-61　投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する E_{max} のボックスプロット 254
図 2.7.3-62　投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する t_{Emax} のボックスプロット 255
図 2.7.3-63　投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する $AUEC_{0-t}$ のボックスプロット 256
図 2.7.3-64　投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する E_{max} のボックスプロット ... 257
図 2.7.3-65　投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する t_{Emax} のボックスプロット ... 258
図 2.7.3-66　投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する $AUEC_{0-t}$ のボックスプロット 259
図 2.7.3-67　E_{max} モデル：ARS-1、C_{max} に応じた SBP のベースラインからの最大変化量 264
図 2.7.3-68　E_{max} モデル：アドレナリン IM、C_{max} に応じた SBP のベースラインからの最大変化量 265
図 2.7.3-69　E_{max} モデル：エピペン、C_{max} に応じた SBP のベースラインからの最大変化量 266
図 2.7.3-70　E_{max} モデル：ARS-1、C_{max} に応じた DBP のベースラインからの最大変化量 267
図 2.7.3-71　E_{max} モデル：アドレナリン IM、C_{max} に応じた DBP のベースラインからの最大変化量 268
図 2.7.3-72　E_{max} モデル：エピペン、C_{max} に応じた DBP のベースラインからの最大変化量 269
図 2.7.3-73　E_{max} モデル：ARS-1、C_{max} に応じた PR のベースラインからの最大変化量 270
図 2.7.3-74　E_{max} モデル：アドレナリン IM、C_{max} に応じた PR のベースラインからの最大変化量 271
図 2.7.3-75　E_{max} モデル：エピペン、C_{max} に応じた PR のベースラインからの最大変化量 272

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARS-1	adrenaline nasal spray	アドレナリン点鼻液
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUEC	area under the effect time curve	効果－時間曲線下面積
$AUEC_{0-x}$	area under the effect time curve from time zero to x min post dose	投与後ゼロ時間から x 分後までの効果－時間曲線下面積
$AUEC_{last}$	area under the effect time curve from time zero to the time of the last reported PD measurement	投与後ゼロ時間から最終 PD 測定値報告時間までの効果－時間曲線下面積
BP	blood pressure	血圧
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clincal study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDM	dodecylmaltoside	ドデシルマルトシド
eCRF	Electronic Case Report Form	電子症例報告書
EC_{50}	adrenalin concentration producing half the E_{max} effect	最大効果の 50%の効果を発揮するアドレナリン濃度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximum observed effect	観察された最大効果
E_{max0-x}	Maximum observed effect up to x minutes	x 分後までの最大効果
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IM	intramuscular	筋肉内
IN	intranasal	鼻腔内
IV	intravenous	静脈内
LS	least squares	最小二乗
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
NAC	nasal allergen challenge	鼻粘膜アレルゲン誘発
OFC	oral food challenge	食物経口負荷試験
pAUC	partial AUC	部分 AUC
pAUEC	partial AUEC	部分 AUEC
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態

略語・略号	英名	和名
PR	pulse rate	脈拍数
PT	preferred terms	基本語
RR	respiratory rate	呼吸数
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
t_{Emax}	time of maximum observed effect	最大効果到達時間
$t_{Emax0-x}$	time of maximum observed effect up to x minutes	x 分後までの最大効果到達時間
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNSS	Total Nasal Symptom Score	総合鼻症状スコア
UDS	Unit Dose Sprayer	ユニットドーズ噴霧器
URTI	upper respiratory tract infection	上気道感染症
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール

2.7.3　臨床的有効性の概要

臨床的有効性の概要は、アドレナリン点鼻液（ARS-1）で得られた臨床データの重要な解析及び有効性の根拠の両方を示すことを目的としている。

アナフィラキシーのリスクのある患者に対する重度全身性アレルギー反応の治療に関する前向き、無作為化、比較対照試験の実施には、倫理的問題及び実施上の問題の両方があり、EPI JP03 試験（食物アレルギーを有する患者を対象に ARS-1 のアドレナリンの有効性及び安全性を評価する第 III 相試験）まではそのような試験は実施されてこなかった。そこで、EPI JP03 試験の結果及び本概要に示す他の臨床試験で得られた血行動態の結果の両方に基づいて有効性を明らかにすることにした。ARS-1 がアナフィラキシーのリスクのある患者の治療に有効である（すなわち、アドレナリン注射剤と同等の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）に基づく受容体結合が得られる）という主張を裏付けるこうした試験は、これまでに実施されたアドレナリンの PK 及び PD を複数の投与経路及びデバイスで評価した試験の中でも最も高度な臨床試験の 1 つである。

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　背景

花粉症、食物・薬物アレルギー、蕁麻疹、湿疹、喘息、アナフィラキシーなどのアレルギー性疾患は劇的に増加しており（Pawankar-2020）、先進国の人口の約 25%が罹患していると考えられている（Galli-2008）。全身性アレルギー反応の初期症状には、皮膚反応（かゆみ、皮膚の紅潮又は蒼白、発疹/蕁麻疹）、呼吸器合併症、舌や喉の腫れ、悪心、嘔吐、下痢、脈拍の低下、並びにめまいや失神の原因となりうる低血圧などがある。場合によっては、これらの症状がアナフィラキシーに進行する可能性もある。アナフィラキシーはアレルギー反応の最も重度の過敏症反応であり、ほとんどの場合予測できず発生し、生命を脅かすことがある（Tang-2009）。臨床診断及び治療の遅れは、気道閉塞又は血管虚脱により死亡に至る可能性がある（Joint Task Force on Practice Parameters-2015）。米国では、重度のアレルギー反応が発現し、アナフィラキシーのリスクがある患者が 2000 万人いると推定されている。米国における実際のアナフィラキシーの発現割合は 10 万人年当たり 49.8 例であり（Tang-2009）、年間約 15 万件に相当する。生涯におけるアナフィラキシー事象の有病率は最大 2%であり、死亡率は約 1%である（Kemp-2007、Tang-2009、Arnold-2011）。

アドレナリンが入院及び死亡を減少させる唯一の薬剤であることから、国際ガイドラインではアドレナリンが重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療の第一選択薬である。

2.7.3.1.2　原薬

アドレナリン（図 2.7.3-1）は交感神経刺激性カテコールアミンであり、α 及び β アドレナリン受容体刺激性を有する。アドレナリンは白色～灰白色の結晶性の粉末で、水に極めて溶けにくい。化学式は $C_9H_{13}NO_3$、分子量は 183.20 g/mol、化学名は 4-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol である。アドレナリン溶液は空気又は光によって徐々に褐色となる。

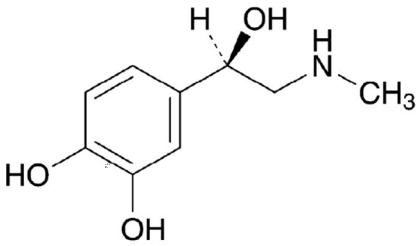


図 2.7.3-1　アドレナリンの化学構造

アドレナリンは、アナフィラキシーを含む I 型過敏症反応の治療に長年使用されてきた。米国で、1987 年 12 月 22 日、アナフィラキシーを含む I 型過敏症反応の治療薬としてアドレナリンオートインジェクター製剤が初めて承認された。承認後のアドレナリン注射剤の安全性プロファイルは許容可能であり、アナフィラキシーの管理に有効であったが、緊急時に患者又は介助者が筋肉内（IM）注射又は皮下（SC）注射する必要があるため、特に小児患者にとっては不便で扱いにくいと考えられる。痛み、コスト、及び公共の場で使用することへの躊躇から来るオートインジェクター製剤使用への不安は治療の遅れにつながりがちで、重症化や死亡率の上昇をもたらす。オートインジェクター製剤を使用することへの躊躇は、転帰不良につながる緊急時のアドレナリン不使用の理由としてよく挙げられる（Simons-2010b、Campbell-2014）。さらに、アドレナリンオートインジェクター製剤には偶発的な血管内注射のリスクがあり、特に高リスク患者において重篤な心血管事象を引き起こすおそれがある。

2.7.3.1.3　アドレナリンの鼻腔内（IN）投与、肺吸収の臨床経験

全身投与したアドレナリンの肺からの吸収は既に検討されている（Heilborn-1986）。この試験では、健康被験者を対象として高用量のアドレナリンの肺吸入（定量噴霧式エアゾール剤からの数分間に及ぶ 1.5～4.5 mg 及び 10～30 回の投与）の作用を SC 投与と比較した。その結果、アドレナリン 2～3 mg の吸入は血漿中アドレナリン濃度を徐々に上昇させ、夜間喘息における気管支収縮の影響を抑制する上で有益な可能性があることが示された。米国では Broncho Mist™ は、この適応に対してアドレナリン吸入ミスト製剤として承認された。しかし、同様の試験（Simons-2000）でアナフィラキシー患者への使用の可否を検討した結果、特に小児においては必要な吸入回数、閾値最高血漿中濃度（C_{max}）への到達時間、不快な味のため、肺吸入の投与経路はアナフィラキシーの治療には許容できないと結論づけた。

最近の試験（Srisawat-2016）では、健康被験者を対象に高用量アドレナリン（最大 5 mg）を含有する点鼻薬を投与したところ、吸収が認められた（すなわち、血中濃度が内因性濃度を上回った）。また、IN 投与時の曝露量を IM 投与時と比較した結果、アドレナリン 5 mg IN 投与後の C_{max} は 386 pg/mL、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後は 309 pg/mL であった。試験期間中、一過性の振戦が 1 例に、動悸が 2 例に認められた。大部分の被験者で最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）時点において脈拍数（PR）の増加並びに拡張期血圧（DBP）及び収縮期血圧（SBP）の

上昇が認められたが、これらの症状と血漿中アドレナリン濃度との間に相関は認められなかった。アドレナリン投与後の被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.3.1.4　[redacted]社製ユニットドーズ噴霧器を使用する背景

ARS-1 は低用量水性製剤であり、米国食品医薬品局（FDA）承認の鼻腔用噴霧器である[redacted]社製のユニットドーズ噴霧器（UDS）を用いて鼻腔内に投与する。[redacted]社製の UDS は、Narcan® Nasal Spray（及び後発品）、Valtoco® Nasal Spray、Nayzilam® Nasal Spray、Imitrex® Nasal Spray、Tosymra® Nasal Spray 及び OPVEE® Nasal Spray などの様々な既承認製品の自己投与及び介助者による投与の両方で FDA に承認されている。[redacted]社製の UDS を使用した医薬品の用途として、オピオイドの過量投与や急性反復性発作の緊急治療などの複数の緊急使用の適応で承認されている。実生活における使用では、自己投与、介助者又は医療従事者のいずれによる投与でも、[redacted]社製 UDS は非常に良好な使用成績を示しており、これまで注射や直腸投与が行われてきた複数の適応症に対する望ましい投与経路になっている。

[redacted]社製 UDS は、使用者による重大な過誤を引き起こすことなく、米国で約 20 年間市販されている。しかし、このようなデバイスでは単発的な過誤や初回使用過誤は常に起こり得る。[redacted]社製 UDS は全ての年齢での使用が承認されているが（例：Narcan® Nasal Spray）、承認のための臨床試験で投与した年齢は 6 歳以上である（Valtoco® Nasal Spray 及び Imitrex® Nasal Spray）。本申請では EPI 10 試験で評価した 4 歳以上の小児を対象とした試験成績を提示する。

現在市販されている[redacted]社製 UDS を用いた製品の承認プロセスの一環として、それぞれの製剤での使用指示に基づいて人的要因バリデーション試験が実施されている。ARS 社もラベル表示及び ARS-1 を正しく投与する能力を裏付けるために、1 つの形成的な人的要因バリデーション試験、それに続く独立した人的要因バリデーション試験と実際に自己投与を実施する臨床薬理試験 4 試験（EPI 09 試験、EPI 12 試験、EPI 13 試験、EPI 17 試験）を実施した。ARS-1 の 3 つ目の人的要因バリデーション試験は、EPI 13 試験で使用した投与方法の説明及びイラストを改善（米国で販売用の製品ラベルとしても採用）した試験であり、ブリッジング試験として実施した。4 番目の人的要因バリデーション試験は、2 回目の投与を同じ鼻孔にするためのラベルを更新するための補足研究として実施した。

2.7.3.1.5　アドレナリンの作用機序 – 有効性の代理指標の根拠

アナフィラキシーの病態生理は、主に抗原特異的免疫グロブリン E（IgE）活性化とそれに続くマスト細胞及び好塩基球の活性化に起因するものであり、最終的にはヒスタミン及びその他の炎症性メディエーター（例：サイトカイン）の広範な放出に至る。このヒスタミン放出によって全身の血管拡張、心拍数増加及び血管透過性亢進が生じ（Peavy-2008）、心血管虚脱に至る可能性がある。

アドレナリンは非特異的アドレナリン神経作動薬であり、重度のアレルギー反応やアナフィラキシーの治療における第一選択薬である。その治療効果は、α及びβアドレナリン受容体（表 2.7.3-1）への直接刺激を通じたヒスタミンカスケードに対する病的反応の軽減である。

表 2.7.3-1　アドレナリンの主な薬理作用

Receptor	Pharmacologic effect
α_1	Increased vasoconstriction and vascular resistance Increased blood pressure Decreased mucosal edema in the airways
α_2	Inhibition of insulin secretion
β_1	Increased myocardial contractility force (inotropic) Increased heart rate (chronotropic)
β_2	Bronchial smooth muscle relaxation, increased bronchodilation Increased skeletal muscle vasodilation Coronary vasodilation Inhibit plasma exudation Decreased mast cell mediator release Increased glycogenolysis and release of glucose from liver

Source: Mali-2012, Kemp-2008, Simons-2011, Baluk-1994, Zimmerman-2013, Westfall-2011, Ring-2018

2.7.3.1.5.1　アドレナリン受容体活性

これら複数の受容体の作用が組み合わさることによって、上気道浮腫、蕁麻疹、気管支痙攣、低血圧及びショックなどのアナフィラキシーの全ての徴候及び症状を予防及び治療できるため、薬理学的及び生理学的観点から理想的である（Simons-2010b、Simons-2011、Westfall-2011）。

α_1 アドレナリン受容体

α_1 アドレナリン受容体は細動脈、前毛細血管括約筋、静脈及び大動脈の平滑筋に分布する。これらの受容体の刺激は血管を収縮させ、血圧を上昇させて、低血圧及びショックを予防及び軽減する。刺激作用は粘膜浮腫も抑制し、上気道閉塞の予防及び軽減をもたらす（Simons-2010b）。

β_1 アドレナリン受容体

β_1 アドレナリン受容体は主に心臓、腎臓及び脂肪組織に分布する。β_1 アドレナリン受容体が活性化されると直接的な心筋刺激を引き起こし、心室収縮が増強し（陽性変力作用）、心拍数が増加して（陽性変時作用）、結果として血圧が上昇する（Simon-2011）。

β_2 アドレナリン受容体

β_2 アドレナリン受容体は主に肺の細気管支及び骨格筋の動脈に分布する。β_2 刺激の主な作用は気管支平滑筋の弛緩であり、気管支の気流が増加する。β_2 刺激作用は強力な気管支拡張ももたらす。この作用は、アナフィラキシーや喘息などの疾患により気管支筋が収縮した際に最も顕著にあらわれる。β_2 アドレナリン受容体は毛細血管後細静脈内皮細胞に分布し、活性化は毛細血管後細静脈における内皮細胞の分離を妨げることにより血漿滲出を抑制する（Baluk-1994、Barnes-1999）。また、β_2 刺激作用は、膜結合型アデニル酸シクラーゼの活性化及び環状アデノシン一リン酸の増加を介してマスト細胞及び好塩基球から放出されるヒスタミン、トリプターゼ及びその他のアレルギー性炎症性メディエーターの更なる放出を阻害する（Kaliner-1974、Barach-1984, Brown-2020）。

アドレナリンによる初期治療に対する主なアナフィラキシー症状の臨床反応として、呼吸の改善、浮腫の軽減、発疹、潮紅及び蕁麻疹の軽減などがある（Lindbeck-1995）。アドレナリン投与後のこれらの所見は、医師による報告とも一致している。これらの症状は患者やその介助者の両者が容易に観察することができ、2 回目投与（米国においてはアドレナリンのラベル表示に従い、初回投与の 5～15 分後に実施）の要否を判断することができる。アドレナリン治療に対する初期症状の反応は、主に上記の β_2 刺激作用に起因し、β_2 アドレナリン受容体はアドレナリンに高い親和性を示すことから最初に認められる作用である。

β_2 アドレナリン受容体は骨格筋の血管に分布するが、これらの活性化は血管拡張を誘発する可能性がある。血管拡張により末梢血管抵抗が低下し、骨格筋への血流量が増加する。アドレナリンの投与後は、この血流増加の結果として DBP が最初に低下し、これによってさらに SBP も低下することが考えられる。ただし、血漿中アドレナリン濃度が上昇すると α_1 アドレナリン受容体刺激が強まり、β_2 介在性の血管拡張に対抗する血管収縮反応が誘発され、最終的には血圧が上昇する（Westfall-2011）。

β_2 アドレナリン受容体を活性化させるアドレナリンの作用は、アドレナリンがアナフィラキシー治療に理想的である理由を説明している。一方、ノルアドレナリンは β_2 アドレナリン受容体を刺激しないため、ショック状態の血圧をサポートするためにはより最適な薬剤となるが、アナフィラキシーの治療にはそれほど理想的ではない。

2.7.3.1.5.2　各受容体のアドレナリン親和性及び相互作用

アドレナリンは α 及び β アドレナリン受容体の両方を強力に刺激するため、アドレナリンとの親和性の違いや生体内機能の違いから、標的器官に対する作用は複雑である。一般に、β アドレナリン受容体は α アドレナリン受容体よりもアドレナリンに対する親和性が有意に高く、これは血漿中アドレナリン濃度の上昇に伴って認められる血行動態反応に一致する。

例えば、アドレナリンに反応して認められる血圧上昇は、1）心室収縮力の増加（陽性変力作用）（β_1 アドレナリン受容体）、2）心拍数増加（陽性変時作用）（β_1 アドレナリン受容体）、並びに 3）多くの末梢動脈及び血管床における血管収縮の亢進（α_1 アドレナリン受容体）を介して起こる（Westfall-2011）。しかし、様々な用量でアドレナリンを注入したラットの試験では、心室収縮力の増加（β_1 アドレナリン受容体）に先だって心拍数が増加したことから、心拍数増加は、より低い血漿中アドレナリン濃度で観察される β_2 アドレナリン受容体を介した血圧低下に対する初期フィードバック反応である可能性が示唆されている（Maslov-2015）。血漿中濃度が上昇すると、この初期作用に続いて、血圧上昇をもたらす心臓への β_1 作用により心筋収縮力及び心拍数が増加する。より高い血漿中濃度では、α_1 アドレナリン受容体の活性化により著しい血圧上昇が生じる（Westfall-2011）。したがって、アドレナリン濃度に基づく血圧上昇には 3 種類の主なアドレナリン受容体が関与している。

複数のアドレナリン受容体サブタイプが同じ組織に分布する場合（血管平滑筋や心筋の場合）、アゴニストの正味の作用は、各受容体集団の分布割合、各受容体集団が結合する細胞内シグナル伝達機構の種類、及び各受容体集団のアゴニスト（アドレナリン）に対する親和性によって決まる。

静脈内（IV）投与を用いた試験では、受容体の活性化が注入速度に強く影響されることが示され、1～2 μg/分では β_2 アドレナリン受容体が、2～10 μg/分では β_1 及び β_2 アドレナリン受容体が、10 μg/分以上では α_1 アドレナリン受容体が活性化される（Miller-2014）。

以上のことから、アドレナリンの生理作用は投与量及び異なる受容体の様々な効果間での相互作用によって決まる。

血漿中のアドレナリン濃度が低い場合

アドレナリンの血漿中濃度が低い場合、β_2 アドレナリン受容体を優先的に活性化する。β_2 アドレナリン受容体は主に気管及び気管支の平滑筋に分布し、活性化によって気管支筋を弛緩させ、血漿滲出を抑制し（Baluk-1994）、ヒスタミンやトリプターゼなどのアレルギー性メディエーターの放出を引き起こす（Simons-2011）。

また、β_2 アドレナリン受容体の活性化は骨格筋の末梢血管抵抗を低下させ、血流を増加させる。その結果、アドレナリンの持続点滴静注（Ensinger-1992、Stratton-1985、Clutter-1980、Jern-1991）又は骨格筋に直接曝露させる IM 投与（Worm-2020）では、通常、最初に DBP が低下する。骨格筋で観察される血流量の増加は β_2 アドレナリン受容体を介した強力な血管拡張に一部起因するが、アドレナリン濃度上昇に伴って血管床に分布する感受性の低い α_1 アドレナリン受容体が活性化されて起こる α_1 アドレナリン受容体を介した血管収縮もあり、この血管拡張は相殺される（Westfall-2011）。

アドレナリンの作用の経時変化に関する報告は少ない。しかし、米国及び欧州連合（EU）でのアナフィラキシーのガイドライン及び米国の薬剤の添付文書では、症状の著しい改善が認められない場合はアドレナリンを 5～15 分ごとに繰り返し投与することを推奨しており（Simons-2011、Lieberman-2015、EAACI-2014、EpiPen-2020）、おおむね 5～15 分以内に臨床的改善を見込めることが示唆されている。初期治療に対する主症状の反応には、呼吸の改善並びに腫脹及び発疹の軽減が含まれ（Lindbeck-1995）、いずれも β_2 アドレナリン受容体を介した作用であった。このことから、β_2 アドレナリン受容体を活性化するのに十分な血漿中アドレナリン濃度は、0.3 mg の IM 投与（t_{max}：約 45 分）、0.3 mg の SC 投与（t_{max}：約 45 分）又はエピペン 0.3 mg の投与（t_{max}：約 5～30 分）で認められたアドレナリンの C_{max} を大きく下回ることが示唆される。したがって、β_2 アドレナリン受容体を介した作用に基づくアドレナリンの有効性は、5～15 分以内に認められることを考慮すると、C_{max} への到達に大きく先行し比較的低い血漿中濃度で認められる可能性が高い。

血漿中のアドレナリン濃度が中程度の場合

アドレナリン濃度が上昇すると、β_1 アドレナリン受容体及び親和性の低い α_1 アドレナリン受容体が活性化し始め、低アドレナリン濃度で認められる β_2 アドレナリン受容体を介する血管拡張作用を部分的に相殺する。α_1 アドレナリン受容体活性化後の末梢血管抵抗及び DBP は、アドレナリン濃度及びその濃度に応じて様々な血管床で生じる α_1 アドレナリン受容体反応の β_2 アドレナリン受容体反応に対する比によって、変化しないこともあれば、わずかに上昇することもある（Westfall-2011）。また、心拍数、心拍出量、拍出量及び左室の拍動あたりの仕事量は、いずれも β_1 アドレナリン受容体活性化による直接的な心臓刺激及び心臓への静脈還流の増加（右房

圧の上昇として現れる）の結果として増加する（Westfall-2011）。このような陽性変力作用及び陽性変時作用（β_1アドレナリン受容体作用）が血圧上昇に寄与する。

血漿中のアドレナリン濃度が高い場合

アドレナリン濃度の上昇により心臓刺激が生じると共に、α_1アドレナリン受容体を介した血管平滑筋の活性化により血管収縮が生じる。心拍出量増加及び全身血管抵抗増加によるこの動脈圧上昇は、α_1アドレナリン受容体を介する血管収縮によって SBP 上昇（全身血管抵抗の増加）と DBP のわずかな上昇を引き起こす。しかし、アドレナリンの血中濃度が上昇しても全身血管抵抗には限界があり、基準値を大きく超えて増加することはない。SBP 上昇に対するこの自己限定的な機序は、α_1アドレナリン受容体結合アドレナリンの血管収縮作用を打ち消すβ_2アドレナリン受容体結合アドレナリンによって弱められる（Klabunde-2021）。

2.7.3.1.5.3　投与経路別のアドレナリンの有効性

アドレナリンは 100 年以上前から複数の適応症に対して臨床現場で使用されており、最初に公式に承認された適応症は、1939 年に米国で承認された敗血症性ショックのための治療であった。1960 年代に初めて報告されたアナフィラキシー治療を目的としたアドレナリンの使用は、経験的観察と専門家の意見に基づくものであった（Simons-2006、Upton-2014）。アナフィラキシー治療に対するアドレナリンの使用を実証するための前向き比較対照試験は実施されていないが（Sheikh-2008）、心血管虚脱を特徴とするアレルギー反応の治療に対する使用を評価するために、IV 投与を用いた非盲検試験 1 試験が実施された（Brown-2004、Brown-2006）。

これまで、重度アレルギー反応及びアナフィラキシーの治療に用いられたアドレナリンの投与経路には、点滴静注、IV ボーラス、IM 及び SC 投与などがあった。これらの投与経路に関して公表されている PK データは限られているが、広範な臨床経験からアナフィラキシーを含む重度アレルギーの治療に対して、これらの投与経路がいずれも安全かつ有効に使用できることが裏付けられている。

2.7.3.1.5.3.1　点滴静注／IV ボーラス

IV 投与を用いた 1 試験では、心血管虚脱を特徴とするアレルギー反応の治療に対する有効性が示された（Brown-2004）。本試験は、スティングチャレンジ後のアナフィラキシーの治療を評価した前向き非盲検試験であった。本試験では、昆虫毒又はプラセボによる免疫療法後に診断目的で行われたスティングチャレンジに対して全身性アレルギー反応を発現した成人にアドレナリン（0.01 mg/mL）を IV 投与した。その結果、アドレナリンの IV 投与と輸液の併用がアナフィラキシーなどのアレルギー反応の治療に有効であることが示された。

更に Fisher ら（Fisher-1986）は、アナフィラキシーの徴候がみられた 205 例の患者を評価し、アドレナリン（点滴又はボーラス）がアナフィラキシーの治療に有効であることを確認した。

アドレナリン IV 投与の有効性は認められ、アナフィラキシーの治療に用いられているが（Fisher-1986、Bochner-1991）、過量投与、急速な心血管系の変化及び不適切な希釈による安全性に関連した報告がある（Pumphrey-2000、Andre-2019、Ring-2018）。これらの有害事象をアナフィラキシー自体と区別することは困難と思われるが（Fisher-1992、Brown-1998）、IV ボーラス

投与は最終的には心血管系に重大な副作用をもたらす可能性があるため、可能な限り避けるべきであると判断された（Campbell-2015）。確立された IV 投与レジメンがないことによる安全性上の懸念、及び緊急治療中、特に院外でのアナフィラキシー発生時の静脈アクセス困難の可能性を考慮し、IV 投与は低血圧などの重度事象の治療にのみ注意深い臨床モニタリング下で実施することが推奨される（Brown-1998、Simons-2010b、Wood-2013、Ring-2018、Lieberman-2015）。アナフィラキシー又は敗血症性ショックによる重度の低血圧をコントロールするには、緊急時であっても IV ボーラスではなく緩徐な点滴静注が一般に望ましい。

現在では、重篤な心血管副作用や脳出血のリスクがあるため、輸液で十分に希釈して調製し、通常 20 分間かけて緩徐に投与する病院での緊急使用以外に IV ボーラス投与は一般的に避けられている（McHugh-2022）。したがって、他の注射デバイスでも起こる可能性がある偶発的 IV ボーラス投与は、これらの製剤の重大なリスクとみなされ、添付文書の安全性警告に記載されている。

2.7.3.1.5.3.2　IM 投与／エピペン／SC 投与

広範な臨床的エビデンス及び経験に基づいた公表ガイドラインにより、アドレナリン 0.01 mg/kg（最大 0.5 mg）又は 0.15 mg（体重 15～30 kg の小児）及び 0.3～0.5 mg（成人）の IM 投与の有効性及び安全性が裏付けられている。現在のエビデンスから、IM の投与経路及び用量は、特に全身性アレルギー反応に関連した症状の発現時に遅滞なく投与できた場合、アレルギー反応の抑制に有効であることが示されている（Pumphrey-2000）。IM 投与との違いを示す説得力のあるエビデンスがないことを主な理由として SC 投与が用いられているが（Bochner-1991、Fisher-1992、Brown-1998）、公表された PK 試験（重度アレルギー反応又はアナフィラキシーを起こしていない被験者を対象に実施）によると、IM 投与が望ましい投与経路であると推測される。これらの試験から、大腿外側広筋への IM 投与（エピペンを含む）では、上腕三角筋への SC 又は IM 投与に比べて血漿中アドレナリン濃度の上昇速度が速いことが示唆される。しかし、これらの試験ではアドレナリン注射に使用するデバイスの種類についての条件統制がなかったことに留意することが重要である（Simons-2001、Lieberman-2015）。

SC 投与と比較して PK が改善される可能性があることに加え、院外の緊急場面における投与の簡便性からも IM 投与が推奨される。アナフィラキシー発現の緊急事態はほとんどの場合、臨床現場ではなく院外で生じ（例：昆虫の咬刺傷又は食物の摂取の結果として）、症状の効果的な解消は部分的には治療が行われる速さ次第であるため、アドレナリンの迅速な IM 投与が第一選択であり、最善はオートインジェクターを用いた投与である（Ring-2018）。また、IM 投与は IV 投与よりも過量投与のリスクが低いため、どの投与経路を用いても発現の可能があるとはいえ、重度の心臓副作用のリスクは低いと考えられる。ただし、様々なオートインジェクター製剤の添付文書に記載されているように、IM 投与では偶発的な血管内への注射によって突然の心イベントが生じる可能性はある。

IM、エピペン及び SC の投与レジメンは、全ての年齢群での膨大な臨床経験によって支持されている。アドレナリンの PK は SC 投与と IM 投与（エピペンを含む）で大きく異なり、投与に使用されるデバイスも様々であるが、投与経路や使用したデバイスにかかわらず、アドレナリンは全身投与で速やかに作用する。これは、アドレナリンと β_2 アドレナリン受容体との高い親和

性に起因している可能性があり、結果として潮紅及び蕁麻疹の軽減並びに気管支収縮の軽減による呼吸の改善といった最も重要な臨床効果が得られる。実際、これらの臨床効果は一般に 5 分以内に認められるため（Ring-2018）、各国の投与ガイドライン及び添付文書では、改善（通常、呼吸困難、腫脹及び発疹の軽減として現れる潮紅及び気管支拡張）（Lindbeck-1995）が認められない場合、5～15 分後に 2 回目投与を行う必要性を示唆している。これらの β_2 アドレナリン受容体を介したアドレナリンの臨床効果は、t_{max}（注射針とシリンジを使用した IM 投与では通常 45 分後、エピペンでは 8～24 分後）のはるか前に認められる。

ARS 社は、アドレナリン製剤間で PK に差がある理由を検討した。詳細を 2.5.4.3.2.2 項に示す。

2.7.3.1.5.3.3 結論

IV 投与、注射針とシリンジ又はオートインジェクター（エピペンなど）を用いた大腿部への投与及びその他の投与経路では PK プロファイルが大きく異なるにもかかわらず、アナフィラキシーなどの重度アレルギー反応の治療におけるアドレナリンの有効性及び臨床転帰は、全ての製剤で類似している。したがって、アドレナリンの有効性は主に全身曝露によるものであり、C_{max} のはるか前の低い血漿中濃度でも臨床症状に意味のある改善が得られることが示されている。

2.7.3.1.6 アナフィラキシー治療薬としてのアドレナリン製剤

アドレナリンは様々な適応症に対して 110 年以上、またアナフィラキシーに対しては 60 年以上使用されている。アナフィラキシー、喘息などの重度アレルギー及びショックの治療にアドレナリンを使用した広範な臨床経験がある。アナフィラキシーを含む重度全身性アレルギー反応に対するアドレナリンの使用は、数十年間にわたる広範な臨床経験に加え、複数の動物試験における薬理学的及び生理学的実験によって支持されている。アドレナリンは、アナフィラキシーの標準的な第一選択薬として採用されている（Lieberman-2015、Simons-2011、Simons-2015、Muraro-2022）。

国による違いはあるが、体重 30 kg 以上の人に対する注射剤の初回用量は通常 0.3～0.5 mg であり、必要に応じて反復投与する。一般に、総用量 1.0 mg 以下の注射でほとんどの症例が十分に回復するが、一部の事象では更に高用量が必要である（Järvinen-2008、Noimark-2012）。EU では、成人のアレルギー反応に対するアドレナリンの通常用量が、体重 25～30 kg を超える患者で 0.3 mg IM 投与である。臨床的改善が認められない場合又は悪化が認められた場合は、1 回目の投与から 5～15 分後に 0.3 mg の 2 回目投与を行うことができる。EU の治療ガイドラインでは、アドレナリンオートインジェクター製剤を使用する場合、体重 7.5～25 kg の患者には 0.15 mg、体重 25～30 kg の患者には 0.3 mg を投与することが推奨されている（Muraro-2022、Gloaguen-2017）。EU の治療ガイドラインには、0.5 mg オートインジェクター製剤が利用可能であるにも関わらず、0.5 mg を使用すべき適切な状況に関する明確な推奨が示されていない（Muraro-2022）。米国では、院外で使用する用量としては、体重 30 kg 以上では 0.3 mg、体重 15～30 kg では 0.15 mg を IM 又は SC 投与し、重度のアレルギー反応を抑制するためには必要に応じて反復投与することを推奨している（Adrenalin-2019、Resuscitation Council (UK)-2008、Sicherer-2017）。

アナフィラキシーに対するアドレナリンの早期投与（救急部門到着前の注射と定義）は、救急部門到着後に初めてアドレナリン投与を行った場合と比較して、入院又は死亡の可能性を有意に低下させる。25 年にわたるアナフィラキシー関連死の後ろ向き解析の結果、死亡例の 77%は心停止前にアドレナリンの投与を受けていなかった（Xu-2014）。アドレナリン投与までの時間が短いほど全身性アレルギー反応が重症化せず、アナフィラキシー事象又はその他の重度の転帰に至る可能性が低下することが十分に実証されている（Simons-2010b、Simons-2001）。

現在のところ、市販のアドレナリンオートインジェクター製剤の使用は院外の標準治療であり、場合によってはアナフィラキシー反応を発現したことのある又はアナフィラキシーのリスクがある全ての患者に処方される。オートインジェクターを正しく使用すれば、アドレナリンの早期投与によって難治性アナフィラキシーの発現前に全身性アレルギー反応を停止又は軽減させることができる。院外でのアナフィラキシーを含む I 型過敏症反応の治療薬として、1994 年に EU の規制当局によって初めて承認されたアドレナリンオートインジェクター製剤がエピペン®である（Ozbek-2015）。EU で承認されたアドレナリンオートインジェクター製剤には、他にも Jext®、Emerade®及び Anapen®がある。それ以前は、アドレナリンの IM 注射剤（注射針及びシリンジ付きバイアル）の使用が一般的であったが、おそらく各国の規制当局による医薬品審査のかなり前から使用されていたために医療行為として採用されていたと考えられる。

院外使用（通常の生活環境での介助者による投与又は患者による自己投与と定義）では、オートインジェクター又はプレフィルドシリンジの使用が最も一般的である。院外使用では通常、体重 30 kg 以上の全ての人に 0.3 mg（0.01 mg/kg）を注射する。EU では、大柄の人に対して 0.5 mg オートインジェクター製剤を院外使用できるが、0.3 mg オートインジェクター製剤を使用してアレルギー事象が回復しなかった場合に限られる。なお、米国及び日本では 0.5 mg 製剤は承認されていない。体重が 15 kg 以上で生後 6 ヵ月以上の小児には、0.15 mg オートインジェクター製剤の院外使用が可能である。

アドレナリン注射剤は承認後の安全性プロファイルが極めて良好で、アナフィラキシーの管理に非常に有効であるが、オートインジェクター製剤は不便で扱いにくく、重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。患者がオートインジェクター製剤を携行しにくいことは、必要時に必ずしもオートインジェクターを使用することができないこととなり、医療従事者から懸念されている。さらに、痛み、針への恐怖、コスト、公共の場でデバイスを使用することへの躊躇から来るオートインジェクター製剤の使用に対する不安は、治療の重大な遅れにつながりがちである。治療の遅れは重症化や死亡率の上昇をもたらすことが知られているため、アドレナリンオートインジェクター製剤を使用することへの躊躇は転帰不良につながる（Simons-2010b、Campbell-2014）。小児患者にアドレナリンオートインジェクター製剤を効果的に使用する上での障壁の 1 つとして、初回投与後 3 秒以上針を刺したままにしなければならないことがある。小児患者における注射手順の不遵守は潜在的に重大な治療失敗の原因であり、代替投与方法の必要性を示している。

2.7.3.1.7　有効性プログラム

倫理的及び実施上の制約のため、重度アレルギー反応及びアナフィラキシーの治療に対するアドレナリンの有効性を評価する比較対照試験を実施することは不可能であり、EPI JP03 試験より

前にはアナフィラキシー治療に対するアドレナリンの使用を評価した外来患者を対象とした前向き、無作為化、比較対照試験はないことが文献レビューで確認されている（Sheikh-2008、Rubin-2014）。こうした試験が実施されなかった理由はいくつかの要因が存在する。第一に、アレルギーがアナフィラキシーにまで進展するのか、またいつ進展するのかを予測することは往々にして不可能で、アレルギー反応の臨床経過は予測不可能になりがちである。アナフィラキシーに関与する器官系は、同一患者であってもアレルギー反応ごとに異なる（Fisher-1995、Simons-2010a）。臨床経過がこのように予測不能であることから、患者には生命を脅かし、死に至りかねない状態に陥るリスクがある（Fisher-1987、Dinakar-2012、Lieberman-2015、Brown-2020、Pumphrey-2000）。第二に、重度アレルギー反応の多様性（アレルゲンの種類、行われた治療など）から、統計学的に十分な検出力を得るには大規模な試験対象集団が必要であり（Fisher-1987、Hu-2004）、アナフィラキシーの頻度が相対的に低いことを考えると、これは実施上の大きな障壁となる。第三に、アドレナリンは 100 年以上にわたり様々な投与経路でアナフィラキシー治療薬として受け入れられており、このような試験を実施することに対するリスク・ベネフィットのバランスが十分であるかは疑わしい（Hu-2004、Fisher-1987）。以上を踏まえると、このような試験を実施することは倫理的にも方法論的にも困難であるといえる（Sheikh-2008、Simons-2001）。FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）が承認したエピペン®は完全に文献に基づいて審査されており、PK 及び PD データを含む臨床試験がなかったことは注目に値し、その後に続くアドレナリンオートインジェクター製剤でもアナフィラキシー又は重度アレルギーの患者を対象とした試験を実施することなく承認申請が行われている。

こうしたことから、申請者は、蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療（アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る）に対する ARS-1 の有効性を示すために、1）EPI JP03 試験の結果、2）I 型アレルギー反応の第一選択治療として使用したアドレナリンの歴史及び背景、3）有効性の代理指標として PD データを利用、という 3 方面からのアプローチを用いた。

2.7.3.1.7.1　有効性の歴史及び背景

アドレナリンの使用には 110 年以上の歴史があり、重度アレルギー反応の治療には 60 年以上前から使用されている。アナフィラキシー、喘息などの重度アレルギー及びショックの治療では広範な臨床経験がある。アナフィラキシー治療に対するアドレナリンの使用は、複数の動物試験での薬理学的実験及び生理学的実験、並びに臨床経験などによって支持されている。アドレナリンの使用は、アナフィラキシーの標準的な第一選択治療として採用されている（Lieberman-2015、Simons-2011）。

有効性の比較対照試験はないが、アドレナリンはアナフィラキシーに至る可能性のある重度アレルギー反応の第一選択薬であり、世界中で承認されている（Campbell-2014、Kemp-2008、Lieberman-2015、Brown-2020）。アナフィラキシーに対する他の全ての治療（被疑アレルゲンの除去、ジフェンヒドラミンやクロルフェニラミンなどのヒスタミン H_1 受容体拮抗薬、シメチジンやラニチジンなどのヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、アルブテロールなどの吸入 β 刺激薬）は支持的又は第二選択と考えられる補助療法である。さらに、反応緩和のためのワクチンや他の予防薬に関する前向き試験はあるが、それらの試験は予防が適応であり、適切な対照が置かれた比較

対照試験ではない、あるいは比較対照試験であっても倫理的懸念を理由にアナフィラキシーのリスクがある集団を組入れから除外した試験のいずれかである。

2.7.3.1.7.2　有効性の代理指標としての薬理データの利用

アドレナリンの作用機序は十分に解明されている（2.7.3.1.5 項）ことから、投与後に予想される特異的な薬力学的反応の基本原理は明らかである。アナフィラキシー治療で最も重要な生理学的反応は血管収縮の亢進、血圧の上昇、気道粘膜の浮腫軽減、心筋収縮力の増強、心拍数の増加、気管支平滑筋の弛緩、気管支拡張の亢進、血漿滲出の抑制、マスト細胞メディエーターの放出低減である（表 2.7.3-1）。

本臨床開発計画の目的上、α_1 及び β_1 アドレナリン受容体刺激作用を容易に測定できる指標として心拍数及び BP を使用していることから、これらを有効性の PD 代理指標とする。しかし、心拍数及び BP への作用はどちらも β_2 アドレナリン受容体よりも感受性の低い α_1 及び β_1 アドレナリン受容体に仲介されることに留意する必要がある。気管支平滑筋の弛緩及び気管支拡張の亢進、冠血管の拡張、血漿滲出の抑制、マスト細胞メディエーターの放出低減などの作用は β_2 アドレナリン受容体によって仲介される。特に重度アレルギー反応が発現している被験者では β_2 アドレナリン受容体によるそれらの反応を直接測定することはできないが、その効果が存在する可能性を推察することはできる。受容体サブタイプ同士で感度が異なることから、α_1 アドレナリン受容体及び β_1 アドレナリン受容体の作用が認められた場合には、常に β_2 アドレナリン受容体を介した PD 反応があると推測することができる。

また、α_1 アドレナリン受容体及び β_2 アドレナリン受容体の作用は、α_1 アドレナリン受容体による血管収縮作用及び β_2 アドレナリン受容体による血管拡張作用というように打ち消しあうことがある点に注意することも重要である。低用量では、β_2 アドレナリン受容体活性化で末梢血管抵抗が下がるが、アドレナリン濃度が上昇して α_1 アドレナリン受容体を刺激するまでになると血管収縮が顕著になり、β_2 の仲介する血管拡張を反転させて最終的には SBP が上昇する。したがって、血漿中アドレナリン濃度が比較的高く、α_1 アドレナリン受容体の仲介する血管収縮によって SBP 上昇が起こったならば、アドレナリン濃度は β_2 アドレナリン受容体作用が活性化されるレベルに達したと推定できる。

つまり、アドレナリンの有効性は ARS 社により実施された試験の有効性代理指標である PD データによって裏付けられ、ARS-1 が他の注射剤より優れていることを示さないまでも、同程度に有効であることを示すことができる。さらに、有効性が高く認められている様々な注射剤及びデバイスで得られている PK の範囲内ではあるものの、ARS-1 は全般的により速やかに吸収される。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

健康被験者を対象にアドレナリンの IN 投与製剤（ARS-1）のバイオアベイラビリティ及び IM 投与製剤（大腿部）に対する相対的バイオアベイラビリティを評価するため、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して一連の PK 及び安全性試験が ARS 社により実施された。

ARS-1 を用いた臨床試験の一覧を 5.2 項に示す。

2.7.3.2.1　治験実施医療機関の担当者による投与：ARS-1 のみ（対照薬なし）、I 型アレルギー患者が対象

2.7.3.2.1.1　EPI 10 試験：全身性アレルギーを有する小児被験者に ARS-1 を IN 投与後のアドレナリンの PK 及び PD を検討する 1 期、単回投与試験

2.7.3.2.1.1.1　試験計画

EPI 10 試験の主要目的は、小児アレルギー患者を対象として、ARS-1 0.65 mg、1.0 mg 又は 2.0 mg の用量で IN 投与したときの 1）アドレナリンの PK を評価すること、2）自由行動下血圧測定（ABPM）装置を用いて測定した PR と BP に基づく PD 反応を評価することであった。

本試験は第 I 相、単回投与の PK 試験であり、スクリーニング期及び投与期で構成された。小児アレルギー患者を対象として、体重に応じて ARS-1 0.65 mg、1.0 mg 又は 2.0 mg のいずれかを IN 投与したときのバイオアベイラビリティ及び血行動態反応を評価した。

各被験者には、体重に応じた用量の ARS-1 を単回投与した。

パート 1：

- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者には、左鼻孔に ARS-1 0.65 mg を単回 IN 投与
- 体重 30 kg 以上の被験者には、左鼻孔に ARS-1 1.0 mg を単回 IN 投与

パート 2：

- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者には、左鼻孔に ARS-1 1.0 mg を単回 IN 投与
- 体重 30 kg 以上の被験者には、左鼻孔に ARS-1 2.0 mg を単回 IN 投与

スクリーニング期：被験者は試験参加前の 28 日以内にスクリーニングを受けた。所見及び本試験への適格性を電子症例報告書（eCRF）に記録した。総合鼻症状スコア（TNSS）のスコア判定を小児に説明した。同意プロセスの一環として、噴霧を体験できるよう、小児にプラセボの ARS-1 噴霧器を提供し、右鼻孔で試行させた。

ベースライン及び投与前評価：投与に先立ってベースライン及び投与前評価を実施した。鼻閉及び鼻炎が ARS-1 の吸収に及ぼす影響を評価する副次目的を考慮し、投与前の TNSS と鼻刺激の評価（浮腫及び紅斑を含む）に特に留意した。噴霧を体験できるよう、投与日の投与の 1 時間以上前に小児にプラセボの ARS-1 噴霧器を提供し、右鼻孔で試行させた。

非盲検投与期：被験者を投与前に 30 分以上、半仰臥位で安静にさせた後、体重に応じた用量の ARS-1 を投与した。投与後 120 分間は刺激を最小限にして半仰臥位に維持した。

2.7.3.2.1.1.2　薬力学測定項目及び解析

2.7.3.2.1.1.2.1　薬力学測定項目

PD 測定項目は、ABPM 装置で測定される PR 及び BP（SBP 及び DBP）であった。ベースライン、投与前（投与の約 10 分前及び 5 分前の 2 回）、投与後 5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±2 分）、20 分（±2 分）、25 分（±2 分）、30 分（±2 分）、45 分（±5 分）、60 分（±5 分）、90 分（±5 分）及び 120 分（±5 分）に PR 及び BP を測定した。PD データは、（1）実測値（生データ）及び（2）ベースラインからの変化量を示した。

以下の薬力学（PD）パラメータを算出した。

- E_{max}（観察された最大効果）
- t_{Emax}（最大効果到達時間）

- $AUEC_{0\text{-}xmin}$（投与後ゼロ時間から x 分後までの効果－時間曲線下面積）*

  *x は 5、10、15、20、25、30、45 及び 60 分である。算出には線形台形法を用い、必要に応じて外挿／内挿を行った。
- $AUEC_{last}$（投与後ゼロ時間から最終 PD 測定値報告時間までの効果－時間曲線下面積）。算出には線形台形法を用いた。

2.7.3.2.1.1.2.2　薬力学解析

PD パラメータ

線形混合効果モデルを用い、全ての投与で PD パラメータである E_{max}、部分 AUEC（pAUEC：投与後 5～60 分）、$AUEC_{0\text{-}120}$ 及び $AUEC_{last}$ の無変換値を解析した。以下の比較を行った。

- ARS-1 0.65 mgvs. ARS-1 1.0 mg（パート 1）
- ARS-1 1.0 mg vs. ARS-1 2.0 mg（パート 2）
- ARS-1 1.0 mg vs. ARS-1 1.0 mg（パート 1 vs パート 2）

最小二乗（LS）平均値、LS 平均値の差（Test – Reference）、90% 信頼区間（CI）及び p 値を報告した。

最大効果到達時間

ノンパラメトリック解析（例：Wilcoxon）を用いて t_{Emax} を比較した。以下の Test vs. Reference 比較を実施した。

- ARS-1 0.65 mg vs. ARS-1 1.0 mg（パート 1）
- ARS-1 1.0 mg vs. ARS-1 2.0 mg（パート 2）
- ARS-1 1.0 mg vs. ARS-1 1.0 mg（パート 1 vs パート 2）

時点別の PD 評価項目の測定値

各時点の PD 評価項目の測定値を投与間で比較した。

2.7.3.2.1.1.3　安全性評価

有害事象を収集し、ARS-1 の安全性及び忍容性を評価した。詳細な身体的検査をスクリーニング時に実施し、ベースライン時及び退院時は項目を絞って実施した。その他の安全性評価項目はバイタルサインであった。

2.7.3.2.1.1.4　薬力学の結果

2.7.3.2.1.1.4.1　統計解析の要約

SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の推移を投与法別にプロットし、図 2.7.3-2、図 2.7.3-3 及び図 2.7.3-4 に示す。

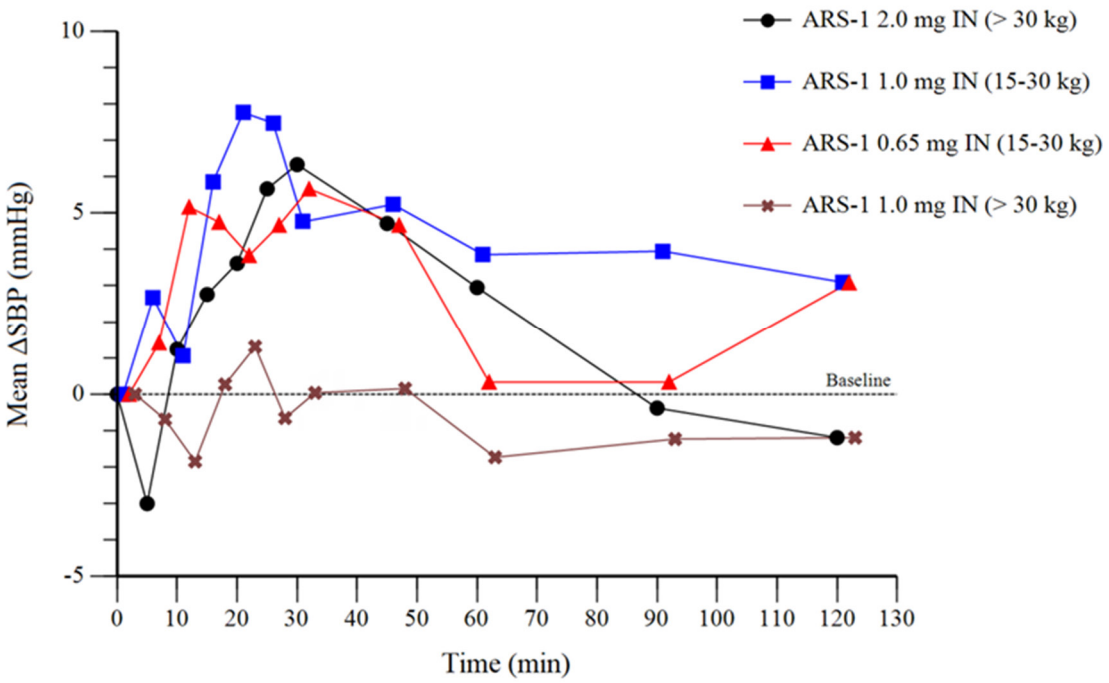


図 2.7.3-2 SBP のベースラインからの平均変化量の推移

Source: EPI 10 治験総括報告書（CSR）Figure 20

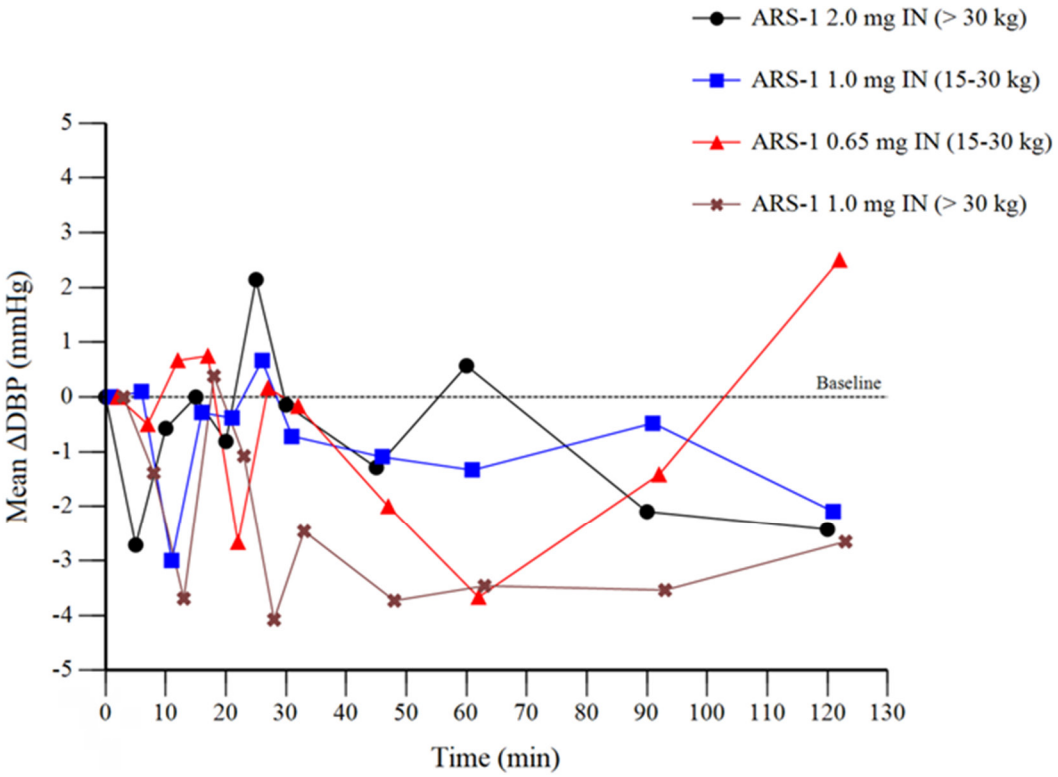


図 2.7.3-3 DBP のベースラインからの平均変化量の推移

Source: EPI 10 CSR, Figure 21

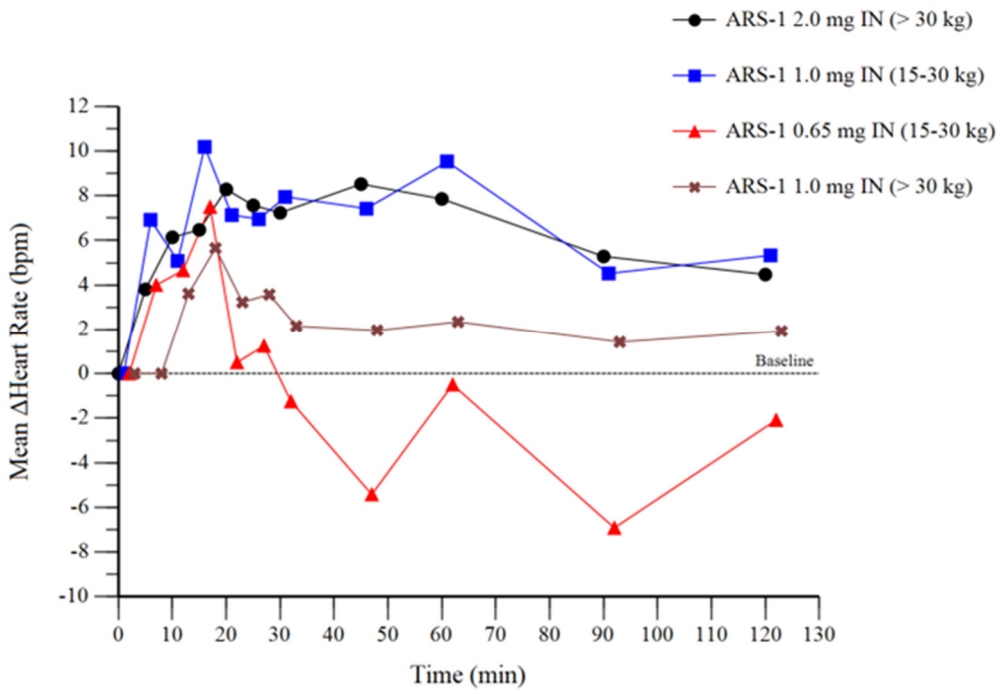


図 2.7.3-4　PR のベースラインからの平均変化量の推移

Source: EPI 10 CSR, Figure 22

2.7.3.2.1.1.4.2　薬力学的パラメータ

SBP、DBP 及び PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量を投与法別に表 2.7.3-2（SBP）、表 2.7.3-3（DBP）及び表 2.7.3-4（PR）に示す。

表 2.7.3-2 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	AUEC min*mmHg									
				AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-90	AUEC 0-118
				Mean (%CV)									
15 – 30 kg													
ARS-1 0.65 mg	12	12.3 (43.5)	30.5 (10.0 – 120)	3.65 (357)	19.5 (208)	42.2 (153)	64.1 (128)	85.2 (113)	111 (104)	188 (101)	227 (98.4)	236 (119)	255 (169)
ARS-1 1.0 mg	21	13.4 (44.6)	20.0 (11.0 – 122)	5.88 (338)	13.8 (380)	35.3 (235)	72.1 (147)	111 (116)	140 (109)	215 (104)	284 (109)	396 (112)	644 (100)
≥ 30 kg													
ARS-1 1.0 mg	26	7.81 (97.7)	30.0 (5.00 – 124)	-1.79 (-947)	-8.36 (-647)	-10.8 (-830)	-6.67 (-1710)	-5.65 (-2420)	-6.67 (-2450)	-5.12 (-4910)	-16.5 (-2150)	-61.8 (-968)	-97.5 (-816)
ARS-1 2.0 mg	21	12.2 (67.4)	25.0 (14.0 – 90.0)	-7.52 (-217)	-12.3 (-382)	-0.936 (-8660)	14.4 (846)	37.3 (439)	66.4 (307)	149 (205)	207 (193)	246 (256)	223 (366)

Source: EPI 10 PK Report, Tables 28, 29, 30, 31.

表 2.7.3-3 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	AUEC min*mmHg									
				$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-90}$	$AUEC_{0-118}$
				Mean (%CV)									
15 – 30 kg													
ARS-1 0.65 mg	12	9.50 (111)	28.0 (5.00 – 120)	-1.08 (-2090)	-1.42 (-5200)	0.536 (23100)	-4.58 (-3550)	-11.0 (-1780)	-10.7 (-2220)	-26.3 (-1370)	-68.2 (-671)	-146 (-475)	-178 (-542)
ARS-1 1.0 mg	21	7.00 (97.9)	15.0 (4.00 – 117)	0.112 (19200)	-9.66 (-620)	-15.7 (-626)	-14.7 (-909)	-13.0 (-1270)	-14.3 (-1380)	-29.0 (-969)	-47.1 (-791)	-76.7 (-746)	120 (472)
≥ 30 kg													
ARS-1 1.0 mg	26	4.54 (110)	17.5 (4.00 – 121)	-3.59 (-458)	-16.6 (-283)	-23.9 (-307)	-25.3 (-342)	-38.5 (-266)	-54.7 (-235)	-101 (-202)	-154 (-183)	-261 (-180)	-348 (-186)
ARS-1 2.0 mg	21	8.67 (108)	25.0 (9.00 – 120)	-6.79 (-219)	-15.2 (-252)	-17.0 (-358)	-18.5 (-451)	-15.6 (-640)	-11.0 (-1120)	-21.3 (-932)	-27.3 (-1000)	-50.8 (-885)	-114 (-512)

Source: EPI 10 PK Report, Tables 40, 41, 42, 43.

表 2.7.3-4 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	AUEC min* bpm									
				$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-90}$	$AUEC_{0-118}$
				Mean (%CV)									
15 – 30 kg													
ARS-1 0.65 mg	12	15.7 (118)	15.0 (5.00 – 91.0)	9.51 (345)	32.1 (316)	57.9 (276)	74.4 (272)	78.2 (313)	76.9 (370)	26.1 (1520)	-17.4 (-3080)	-129 (-706)	-328 (-390)
ARS-1 1.0 mg	21	18.5 (63.5)	25.0 (4.00 – 120)	17.1 (186)	45.3 (168)	87.6 (145)	126 (139)	162 (134)	201 (130)	316 (121)	447 (118)	654 (126)	806 (142)
≥ 30 kg													
ARS-1 1.0 mg	26	13.8 (73.0)	20.0 (5.00 – 124)	0.772 (3520)	9.81 (751)	32.1 (364)	54.5 (280)	71.8 (243)	85.7 (237)	115 (263)	149 (260)	204 (266)	256 (281)
ARS-1 2.0 mg	21	16.9 (64.1)	44.0 (5.00 – 120)	9.52 (223)	35.4 (159)	65.9 (138)	104 (123)	143 (119)	179 (119)	297 (129)	420 (132)	619 (130)	756 (131)

Source: EPI 10 PK Report, Tables 52, 53, 54, 55.

2.7.3.2.1.1.4.3　最小二乗法による解析

ベースラインからの変化量に対する PD パラメータである E_{max} 及び pAUEC の統計解析を実施し、体重に応じた 2 つの ARS-1 用量群［0.65 mg IN（15～30 kg）vs 1.0 mg IN（15～30 kg）］及び［1.0 mg IN（≥ 30 kg）vs 2.0 mg IN（≥ 30 kg）］を比較した。

収縮期血圧

体重 15～30 kg 群

体重 15～30 kg 群での両用量の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.3-5 に示し、用量別の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.3-6 に示す。

体重 30 kg 以上群

体重 30 kg 以上群での両用量の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.3-7 に示し、用量別の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.3-8 に示す。

表 2.7.3-5　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg のペアワイズ比較（15～30 kg）：SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

ARS-1 0.65 mg vs ARS-1 1.0 mg (15-30 kg):					
Variable	Unit	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	-1.13	-4.66	2.39	0.590
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	-2.23	-13.1	8.66	0.731
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	5.70	-24.1	35.5	0.748
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	6.91	-40.4	54.2	0.806
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-8.02	-68.2	52.2	0.823
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-26.0	-98.7	46.7	0.549
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-29.1	-115	57.0	0.570
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-27.2	-158	104	0.727
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-57.1	-230	115	0.579
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-160	-402	81.9	0.271
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-389	-787	8.93	0.107

Source: EPI 10 PK Report, Table 32

表 2.7.3-6 ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg のペアワイズ比較（15～30 kg）：
SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Variable	Units	ARS-1 Dose/Weight Group					
		0.65 mg IN (15-30 kg)			1.0 mg IN (15-30 kg)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	12.3	9.44	15.1	13.4	11.3	15.5
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	3.65	-5.04	12.3	5.88	-0.692	12.4
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	19.5	-4.29	43.3	13.8	-4.18	31.8
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	42.2	4.51	80.0	35.3	6.82	63.9
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	64.1	16.1	112	72.1	35.8	108
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	85.2	27.2	143	111	67.4	155
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	111	42.3	180	140	88.2	192
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	188	83.7	292	215	136	294
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	227	89.3	365	284	180	388
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	236	43.6	429	396	250	542
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	255	-32.3	543	644	369	920

Source: EPI 10 PK Report, Table 33

表 2.7.3-7 ARS-1 1.0 mg と ARS-1 2.0 mg のペアワイズ比較（30 kg 以上）：
SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

ARS-1 1.0 mg vs ARS-1 2.0 mg (≥ 30 kg)					
Variable	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	-4.43	-8.33	-0.531	0.0627
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	5.73	-2.51	14.0	0.249
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	3.95	-21.2	29.1	0.793
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	-9.88	-52.2	32.5	0.697
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-21.1	-79.1	36.9	0.544
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-42.9	-116	30.6	0.332
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-73.1	-163	16.9	0.179
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-154	-291	-17.9	0.0639
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-224	-409	-38.7	0.0482
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-308	-609	-6.06	0.0936
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-320	-716	75.9	0.181

Source: EPI 10 PK Report, Table 34

表 2.7.3-8　ARS-1 1.0 mg と ARS-1 2.0 mg のペアワイズ比較（30 kg 以上）：
SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent	Units	ARS-1 Dose/Weight Group					
		1.0 mg IN (≥ 30 kg)			2.0 mg IN (≥ 30 kg)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	7.81	5.20	10.4	12.2	9.34	15.1
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	-1.79	-7.30	3.71	-7.52	-13.7	-1.40
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-8.36	-25.2	8.47	-12.3	-31.0	6.42
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	-10.8	-39.1	17.5	-0.936	-32.4	30.6
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-6.67	-45.4	32.1	14.4	-28.7	57.6
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-5.65	-54.8	43.5	37.3	-17.4	92.0
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-6.67	-66.8	53.5	66.4	-0.480	133
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-5.12	-96.4	86.1	149	47.8	251
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-16.5	-140	107	207	69.7	345
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-61.8	-263	140	246	21.5	470
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-97.5	-362	167	223	-71.8	517

Source: EPI 10 PK Report, Table 35

拡張期血圧

体重 15～30 kg 群

体重 15～30 kg 群での両用量の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.3-9 に示し、用量別の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.3-10 に示す。

体重 30 kg 以上群

体重 30 kg 以上群での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.3-11 に示し、用量別の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.3-12 に示す。

表 2.7.3-9　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg のペアワイズ比較（15～30 kg）：
DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

ARS-1 0.65 mg vs ARS-1 1.0 mg (15-30 kg)					
Variable	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	2.50	-2.63	7.63	0.415
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	-1.19	-14.6	12.2	0.881
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	8.24	-31.8	48.2	0.729
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	16.3	-50.1	82.6	0.680
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	10.1	-78.6	98.8	0.848
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	1.97	-107	110	0.976
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	3.61	-127	134	0.963
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	2.77	-188	194	0.981
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-21.1	-270	227	0.886
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-69.0	-448	310	0.759
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-298	-861	264	0.372

Source: EPI 10 PK Report, Table 44

表 2.7.3-10　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg のペアワイズ比較（15～30 kg）：
DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Change From Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)							
Variable	Units	ARS-1 Dose/Weight Group					
		0.65 mg IN (15-30 kg)			1.0 mg IN (15-30 kg)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	9.50	5.41	13.6	7.00	3.91	10.1
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	-1.08	-11.8	9.61	0.112	-7.96	8.19
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-1.42	-33.3	30.5	-9.66	-33.8	14.5
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	0.536	-52.4	53.5	-15.7	-55.8	24.3
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-4.58	-75.3	66.1	-14.7	-68.1	38.8
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-11.0	-97.6	75.5	-13.0	-78.4	52.4
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-10.7	-115	93.5	-14.3	-93.1	64.4
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-26.3	-179	126	-29.0	-144	86.3
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-68.2	-266	130	-47.1	-197	103
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-146	-448	156	-76.7	-305	152
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-178	-584	228	120	-269	509

Source: EPI 10 PK Report, Table 45

表 2.7.3-11　ARS-1 1.0 mg と ARS-1 2.0 mg のペアワイズ比較（30 kg 以上）：
DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

ARS-1 1.0 mg vs ARS-1 2.0 mg (≥ 30 kg)					
Variable	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	-4.13	-7.72	-0.539	0.0597
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	3.20	-4.59	11.0	0.494
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-1.42	-22.8	20.0	0.912
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	-6.91	-40.4	26.6	0.731
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-6.85	-48.8	35.1	0.785
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-22.9	-72.8	26.9	0.444
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-43.7	-106	18.4	0.243
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-79.9	-179	19.4	0.183
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-126	-263	10.5	0.128
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-210	-437	17.3	0.128
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-234	-540	71.2	0.204

Source: EPI 10 PK Report, Table 46

表 2.7.3-12　1.0 mg IN と 2.0 mg IN のペアワイズ比較（30 kg 以上）：
DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Change From Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)							
		ARS-1 Dose/Weight Group					
		1.0 mg IN (≥ 30 kg)			2.0 mg IN (≥ 30 kg)		
Variable	Units	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	4.54	2.14	6.94	8.67	6.00	11.3
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	-3.59	-8.80	1.61	-6.79	-12.6	-1.00
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-16.6	-30.9	-2.33	-15.2	-31.1	0.699
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	-23.9	-46.3	-1.46	-17.0	-41.9	7.98
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-25.3	-53.4	2.73	-18.5	-49.7	12.7
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-38.5	-71.8	-5.16	-15.6	-52.6	21.5
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-54.7	-96.2	-13.2	-11.0	-57.1	35.2
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-101	-168	-34.8	-21.3	-95.1	52.6
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-154	-245	-62.1	-27.3	-129	74.3
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-261	-413	-109	-50.8	-220	118
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-348	-552	-144	-114	-341	113

Source: EPI 10 PK Report, Table 47

脈拍数

体重 15～30 kg 群

体重 15～30 kg 群での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.3-13 に示し、用量別の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.3-14 に示す。

体重 30 kg 以上群

体重 30 kg 以上群での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.3-15 に示し、用量別の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.3-16 に示す。

表 2.7.3-13　0.65 mg IN（15～30 kg）と 1.0 mg IN（15～30 kg）のペアワイズ比較：PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

Change from Baseline Pulse Rate (bpm) ARS-1 Dose/Weight Groups 0.65 mg IN (15-30 kg) vs 1.0 mg IN (15-30 kg)					
Variable	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	-2.86	-11.7	6.03	0.590
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*bpm	-7.63	-27.4	12.1	0.517
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	-13.1	-65.8	39.5	0.675
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*bpm	-29.8	-115	56.0	0.560
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	-51.7	-166	62.2	0.447
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*bpm	-84.1	-224	55.4	0.315
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*bpm	-124	-289	41.3	0.213
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	-290	-528	-51.7	0.0475
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*bpm	-464	-790	-138	0.0219
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*bpm	-783	-1310	-259	0.0166
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*bpm	-1130	-2010	-264	0.0358

Source: EPI 10 PK Report, Table 56

表 2.7.3-14　0.65 mg IN（15～30 kg）と 1.0 mg IN（15～30 kg）のペアワイズ比較：PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Change From Baseline Pulse Rate (bpm)							
		ARS-1 Dose/Weight Group					
		0.65 mg IN (15-30 kg)			1.0 mg IN (15-30 kg)		
Variable	Units	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	15.7	8.58	22.8	18.5	13.2	23.9
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*bpm	9.51	-6.23	25.3	17.1	5.24	29.0
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	32.1	-9.89	74.1	45.3	13.5	77.0
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*bpm	57.9	-10.5	126	87.6	36.0	139
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	74.4	-16.4	165	126	57.5	195
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*bpm	78.2	-33.2	189	162	78.1	246
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*bpm	76.9	-54.9	209	201	101	301
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	26.1	-164	216	316	172	460
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*bpm	-17.4	-277	243	447	250	643
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*bpm	-129	-547	289	654	338	970
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*bpm	-328	-957	300	806	204	1410

Source: EPI 10 PK Report, Table 57

表 2.7.3-15　1.0 mg IN（30 kg 以上）と 2.0 mg IN（30 kg 以上）のペアワイズ比較：
PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

Change from Baseline Pulse Rate (bpm) ARS-1 Dose/Weight Groups 1.0 mg IN (≥ 30 kg) vs 2.0 mg IN (≥ 30 kg)					
Variable	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	-3.10	-8.23	2.04	0.317
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*bpm	-8.75	-20.9	3.44	0.234
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	-25.6	-58.4	7.15	0.196
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*bpm	-33.9	-86.0	18.3	0.282
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	-49.3	-119	20.8	0.244
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*bpm	-70.9	-156	14.1	0.168
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*bpm	-93.3	-196	8.99	0.133
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	-182	-350	-14.2	0.0752
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*bpm	-271	-502	-39.6	0.0554
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*bpm	-415	-746	-83.4	0.0412
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*bpm	-500	-918	-81.9	0.0506

Source: EPI 10 PK Report, Table 58

表 2.7.3-16　1.0 mg IN（30 kg 以上）と 2.0 mg IN（30 kg 以上）のペアワイズ比較：
PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Change From Baseline Pulse Rate (bpm)							
		ARS-1 Dose/Weight Group					
		1.0 mg IN (≥ 30 kg)			2.0 mg IN (≥ 30 kg)		
Dependent	Units	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	13.8	10.4	17.2	16.9	13.1	20.7
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*bpm	0.772	-7.37	8.92	9.52	0.458	18.6
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	9.81	-12.1	31.7	35.4	11.0	59.8
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*bpm	32.1	-2.82	66.9	65.9	27.1	105
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	54.5	7.62	101	104	51.6	156
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*bpm	71.8	15.0	129	143	79.4	206
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*bpm	85.7	17.3	154	179	103	255
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	115	2.51	227	297	172	422
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*bpm	149	-6.07	303	420	247	592
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*bpm	204	-17.5	425	619	372	865
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*bpm	256	-24.0	535	756	445	1070

Source: EPI 10 PK Report, Table 59

2.7.3.2.1.1.5 薬力学の結論

体重 30 kg 以上群での ARS-1 1.0 mg を除き、ARS-1 の投与は SBP の顕著な上昇を引き起こし、DBP には影響を及ぼさないものと考えられた。両体重群とも、ARS-1 の両用量で PR が増加した。

2.7.3.2.1.2 EPI 14 試験：上気道感染（感染性鼻炎）を有する被験者を対象に ARS-1 投与後のアドレナリンの PK を検討する 2 投与法、逐次、クロスオーバー試験

2.7.3.2.1.2.1 試験計画

EPI 14 試験の主要目的は、同一被験者で正常な鼻腔状態のときとインフルエンザ、感冒、鼻感染などの上気道感染症（URTI）のあるときに ARS-1 IN 投与後の PK を比較し、鼻粘膜浮腫及び鼻閉がアドレナリン吸収に及ぼす影響を評価することであった。

本試験は、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検投与期で構成された第 I 相、単回投与、2 投与期試験である。被験者は、鼻閉及び鼻浮腫を伴う URTI（インフルエンザ、感冒、鼻感染など）の発現時に組み入れられた。被験者には ARS-1 2.0 mg を 2 回逐次投与した。

- URTI 並びにそれに伴う浮腫及び鼻閉の発現時に、ARS-1 2.0 mg を左鼻孔に IN 投与
- 鼻が正常な状態で、ARS-1 2.0 mg アドレナリンを右鼻孔に IN 投与

1 回目の投与は URTI が発現しているときに実施した（投与期 1）。投与後、被験者を帰宅させ、URTI が回復した後に再来院するよう指示した。再来院時、被験者は鼻が正常な状態で 2 回目の投与を受けた（投与期 2）。

被験者が、1）URTI を発現した（すなわち、鼻粘膜の浮腫及び鼻閉がある）ときと、2）正常な状態に回復した（すなわち、明らかな鼻の症状がない）ときの両方で ARS-1 の PK を評価した。

本試験には、19～55 歳で URTI のある 21 例の適格な男性又は女性を組み入れた。組入れ時に、被験者は URTI の原因を調べる検査を含むスクリーニング手順を受けた。被験者の要件は、TNSS が 12 点中 5 点以上かつ鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上であることとした。TNSS は 4 つの症状（鼻閉、鼻水、そう痒、くしゃみ）を 0（なし）から 3（重度）の尺度で測定する標準化した患者報告質問票である。

治験薬の投与を受けずに脱落した被験者、又は投与期 1 で ARS-1 投与を受けたが投与期 2 に再来院しなかった被験者については、被験者の補充を認めるものとした。

投与期 1

組入れ時に、被験者は URTI を呈しており、投与期 1 の Day -1 又は Day 0 にスクリーニングとベースラインを組み合わせた手順を受けるものと想定した。投与前に 10 時間以上絶食させるため、Day -1 に被験者を治験実施医療機関に入院させた。

被験者には、投与前に 10 時間以上絶食するよう求めた。URTI の原因を確認するため、標準化された呼吸器病原体検出キットによる検査を実施した。症状が季節性アレルギーに起因するものでないと臨床的に判断された場合は、URTI の原因が確定されない患者も組入れが認められた。

上体を起こした状態で 60 分間被験者を安静に座らせた後、ARS-1 2.0 mg を投与した。投与前及び投与後 240 分間の時点まで、血液検体採取、バイタルサイン測定及びその他の評価を実施した。被験者を投与後 4 時間以上治験実施医療機関に留め、未回復の有害事象が観察されない場合は帰宅させた。

投与期 2

被験者は URTI から回復した後に再来院し、鼻に顕著な浮腫や鼻閉のない正常な状態であることを報告した。症状は 7～10 日間続くものと予想されたため、投与期 1 から投与期 2 までの間は少なくとも 1 週間の間隔を空けた。

投与期 2 のベースライン評価は投与期 2 の Day -1 又は Day 0 に実施した。投与前に 10 時間以上絶食させるため、Day -1 に被験者を治験実施医療機関に入院させた。被験者には、投与前に 10 時間以上絶食するよう求めた。被験者は、投与前に臨床的に重要な鼻の浮腫及び鼻閉が認められないものとした（TNSS が 12 点中 2 点以下、鼻閉スコアが 3 点中 1 点以下）。

上体を起こした状態で 60 分間被験者を安静に座らせた後、ARS-1 2.0 mg を投与した。投与前及び投与後 240 分の時点まで、血液検体採取、バイタルサイン測定及びその他の評価を実施した。被験者を投与後 4 時間以上治験実施医療機関に留め、未回復の有害事象が観察されない場合は帰宅させた。

2.7.3.2.1.2.2 薬力学測定項目

PD 測定項目は、BP 及び PR であった。評価は、ベースライン時、投与前（背中を支え、脚を組まず、上腕を露出し、楽な姿勢をとるためわずかに背中をもたれさせることを許可した状態で座らせ、20 分以上座位に維持した後、5 分以上の間隔を空けて 2 回）、並びに投与後 5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±2 分）、20 分（±2 分）、25 分（±2 分）、30 分（±2 分）、45 分（±5 分）、60 分（±5 分）、90 分（±5 分）及び 120 分（±5 分）に実施した。評価の正確さと一貫性を確保するため、結果を印刷する機能を備え、適切に校正された自動血圧モニタリング装置を使用した。実際の読み取り時間を記録した。

SBP、DBP 及び PR のベースラインからの変化量について、以下の PD パラメータを算出した。

- E_{max}
- t_{Emax}
- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：x は投与後 60 分までの全ての PK 解析時点（すなわち、投与後 5、10、15、20、25、30、45 及び 60 分）
- $AUEC_{last}$

2.7.3.2.1.2.3 安全性評価

有害事象を収集し、ARS-1 の安全性及び忍容性を評価した。詳細な身体的検査はスクリーニング又はベースライン時に実施した。その他の安全性評価項目はバイタルサインであった。

2.7.3.2.1.2.4 薬力学の結果

2.7.3.2.1.2.4.1 ベースラインからの平均変化量

SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の推移をプロットし、それぞれ図 2.7.3-5、図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-7 に示す。

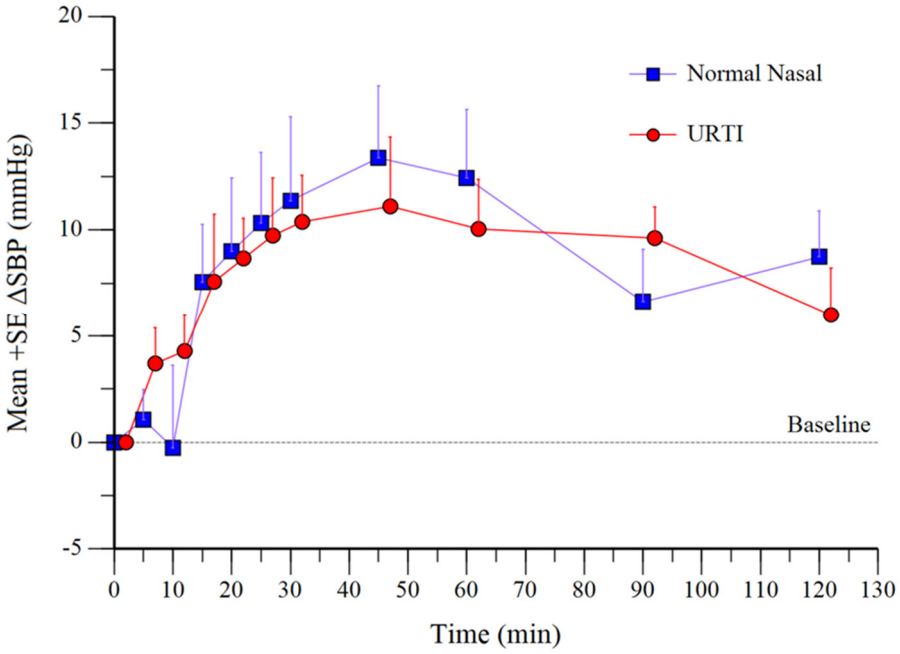


図 2.7.3-5 SBP のベースラインからの平均変化量（+ 標準誤差）の推移

Source: EPI 14 CSR, Figure 13

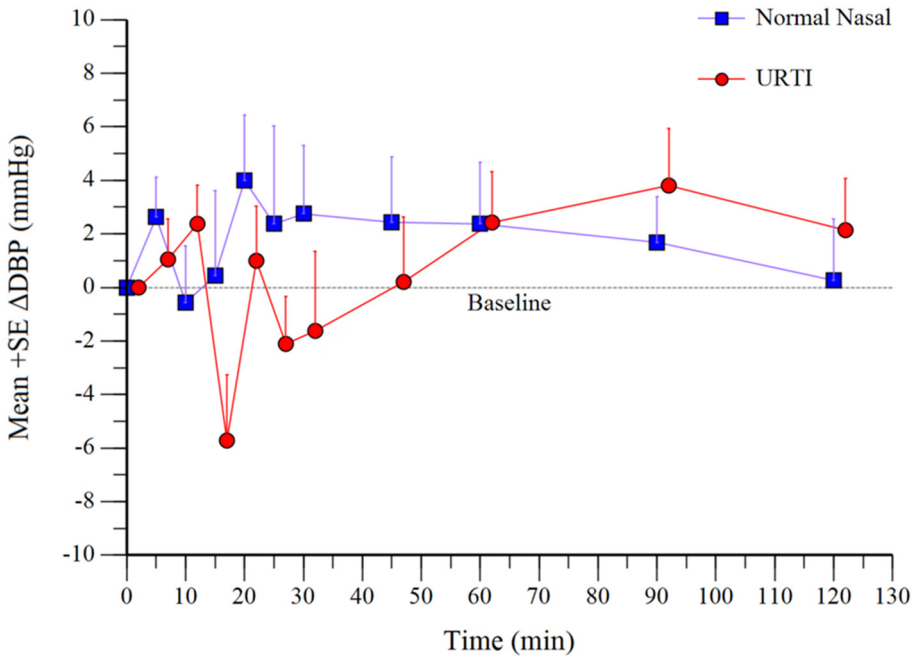


図 2.7.3-6 DBP のベースラインからの平均変化量（+ 標準誤差）の推移

Source: EPI 14 CSR, Figure 14

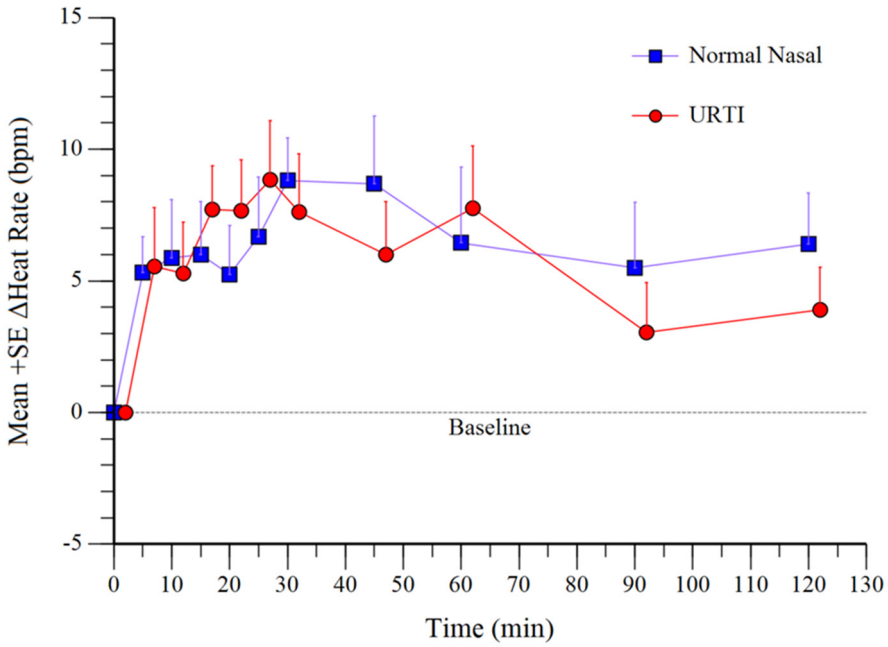


図 2.7.3-7 PR のベースラインからの平均変化量（+ 標準誤差）の推移

Source: EPI 14 CSR, Figure 15

2.7.3.2.1.2.4.2 薬力学的パラメータ

ベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量を表 2.7.3-17（SBP）、表 2.7.3-18（DBP）及び表 2.7.3-19（PR）に示す。

表 2.7.3-17 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

Nasal Condition	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-2	AUEC 0-4	AUEC 0-6	AUEC 0-8	AUEC 0-10	AUEC 0-12.5	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-30
					Mean (%CV)								
URTI	21	20.9 (64.1)	45.1 (10.2 – 90.6)	1880 (80.3)	1.38 (204)	5.50 (204)	12.1 (201)	19.5 (185)	27.9 (165)	40.5 (150)	56.9 (146)	97.9 (137)	193 (114)
Normal	16	19.9 (61.8)	45.2 (0.00 – 106)	2060 (89.4)	0.488 (444)	1.95 (444)	4.18 (457)	5.04 (643)	4.51 (1220)	8.53 (983)	20.4 (521)	60.2 (247)	162 (162)

Nasal Condition	N	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-118	AUEC 60-118
		Mean (%CV)			
URTI	21	357 (94.3)	518 (90.3)	1040 (78.0)	522 (74.6)
Normal	16	347 (132)	537 (116)	1040 (105)	500 (101)

Source: EPI 14 PK Report, Table 16 and Table 17

表 2.7.3-18 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

Nasal Condition	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					$AUEC_{0-2}$	$AUEC_{0-4}$	$AUEC_{0-6}$	$AUEC_{0-8}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-12.5}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-30}$
					Mean (%CV)								
URTI	21	11.7 (67.3)	30.1 (0.00 – 120)	266 (460)	0.300 (873)	1.20 (871)	2.91 (776)	5.93 (555)	10.2 (407)	12.5 (403)	5.05 (1120)	-10.3 (-849)	-15.8 (-944)
Normal	16	12.1 (81.8)	24.7 (0.00 – 91.0)	279 (535)	1.03 (223)	4.13 (223)	8.78 (227)	11.7 (258)	11.9 (345)	11.0 (537)	10.7 (767)	21.1 (623)	51.6 (452)

Nasal Condition	N	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-118}$	$AUEC_{60-118}$
		Mean (%CV)			
URTI	21	-25.2 (-1040)	-4.47 (-8090)	179 (361)	183 (213)
Normal	16	90.7 (370)	126 (364)	213 (354)	87.0 (384)

Source: EPI 14 PK Report, Table 23 and Table 24

表 2.7.3-19 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

Nasal Condition	N	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) (Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					AUEC 0-2	AUEC 0-4	AUEC 0-6	AUEC 0-8	AUEC 0-10	AUEC 0-12.5	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-30
					Mean (%CV)								
URTI	21	17.2 (55.5)	25.4 (5.10 – 88.1)	1560 (84.3)	2.24 (171)	8.96 (171)	19.6 (170)	30.9 (160)	41.7 (152)	56.1 (142)	73.3 (129)	113 (111)	197 (98.8)
Normal	16	16.4 (50.2)	30.4 (5.00 – 106)	1820 (82.3)	2.07 (104)	8.29 (104)	18.2 (104)	29.3 (99.9)	40.9 (100)	55.7 (106)	70.5 (109)	99.2 (109)	168 (96.5)
Nasal Condition	N	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-118	AUEC 60-118								
		Mean (%CV)											
URTI	21	303 (104)	407 (106)	665 (124)	258 (167)								
Normal	16	300 (85.8)	413 (94.3)	754 (115)	340 (156)								

Source: EPI 14 PK Report, Table 30 and Table 31

2.7.3.2.1.2.5　薬力学の結論

URTI を有する被験者で認められた PD 反応は、他の臨床試験で認められた ARS-1 で予想される反応と一致した。

正常な鼻状態と URTI 発現時では一部の PD 反応にわずかな差が認められたが、いずれも統計学的に有意でなかった。

2.7.3.2.1.3　EPI JP03 試験：食物アレルギーを有する患者を対象に ARS-1 のアドレナリンの有効性及び安全性を評価する第 III 相試験

2.7.3.2.1.3.1　試験計画

EPI JP03 試験の主要目的は、食物経口負荷試験（OFC）によってアナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上の症状が誘発された患者に ARS-1 を投与したときの有効性を評価することであった。

副次目的は、1）OFC によってアナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上の症状が誘発された患者を対象に ARS-1 の安全性及び忍容性を評価すること、及び 2）ARS-1 に対する PD 反応を評価することであった。

本試験は第 III 相、1 投与期、単回投与試験であり、スクリーニング期及び非盲検投与期で構成された。OFC によって症状が誘発された患者を対象に ARS-1（アドレナリン 1.0 mg 又は 2.0 mg）単回投与の有効性及び安全性を評価した。食物アレルギーの確定診断を受けた患者に対して、標準的な OFC を実施した。OFC により、日本アレルギー学会のアナフィラキシーガイドラインに記載されている「アナフィラキシーにより誘発される器官症状の重症度分類」の臨床症状が誘発され、消化器症状、呼吸器症状又は循環器症状のいずれかがグレード 2 に達した時点で、体重に応じた用量（1.0 mg 又は 2.0 mg）の ARS-1 を投与した。

スクリーニング期

標準的な OFC を受ける予定の患者は、OFC 前 120 日以内に安全性評価、患者背景調査、アレルギー歴などの病歴聴取を含むスクリーニングを受けた。

非盲検投与期

OFC の対象となる被験者を、Day 1 に治験実施医療機関に入院させた。食物経口負荷試験の手引き 2020 に従って OFC を実施した。OFC により、グレード 2 以上の消化器症状、呼吸器症状又は循環器症状が誘発された被験者 15 例を組み入れた。症例数は本試験の対象である OFC 実施後のアナフィラキシー発現例数が非常に少ないこと及びアナフィラキシーは重篤な全身性の過敏反応であり時に致死的となるため、同意取得が困難であることが考えられるため、統計学的な観点からではなく実施可能性の面から 15 例と設定した。アレルゲンと判断された又は疑われる食物を単回摂取又は複数回の摂取に分け、記録した。食物を分割して摂取した場合は、各摂取の日時と摂取量を以下のように記録した。

- 摂取した食品名（鶏卵、小麦、牛乳、ピーナッツ、カシューナッツ、クルミ、そばなど）
- 摂取時間：食品摂取を開始した時間

- 摂取量：実際に摂取した量
- 摂取した食品の現在の摂取状況（完全に止めている／可能なときに少量又は中等量を摂取している）

OFC によって臨床症状（皮膚／粘膜、消化器、呼吸器、循環器、神経）が誘発された場合、治験責任医師はアナフィラキシーガイドラインに従って症状のグレードを判定した。各器官に複数の症状が発現した場合は、最も重い症状のグレードを用いた。消化器系、呼吸器系又は循環器系の症状（臨床症状と定義）のいずれかでグレード 2 以上が確認された場合、体重に応じた用量の ARS-1 を投与した。

- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者には、鼻孔に ARS-1 1.0 mg を単回投与
- 体重 30 kg 以上の被験者には、鼻孔に ARS-1 2.0 mg を単回投与

アナフィラキシー症状に変化がない、又は悪化し、治験責任医師によって臨床的に代替治療が必要と判断された場合、標準治療を行い、時間と治療内容を記録した。代替治療が提供された場合でも、全ての観察と検査は継続した。

2.7.3.2.1.3.2　有効性測定項目

日本アレルギー学会のアナフィラキシーガイドライン 2022 に規定されているグレード分類法を用いて有効性を評価した。

主要評価項目は、ARS-1 を投与し 119 番通報してから救急自動車が患者の元に到着するまでにかかるおおよその時間を想定した、投与 15 分後時点又は投与 15 分後までの代替治療前の最終評価時点における主症状の治験薬投与前からの変化（改善率）とした。なお、アナフィラキシーは全身性の反応であり複数の器官症状が発現すること、複数の器官症状が発現した場合発現・消失時期等がそれぞれで異なるため合計スコア等の客観的指標では有効性の評価が難しいこと、また発現する器官症状や発現・消失時期等は被験者ごとに異なり、被験者間さらに同一被験者であっても器官症状ごとの発現・消失時期等が異なることから症状を限定して評価することが必要と考え、主症状に限定して評価を行った。「主症状」とは、OFC により誘発されたアナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上の症状（消化器症状、呼吸器症状又は循環器症状）とした。アナフィラキシー症状のうち皮膚・粘膜症状については症状が出現した場合であってもアナフィラキシーに進展しない可能性があるため初期症状として適切でないこと、神経症状については単独ではアナフィラキシーの初期症状としては適当でないことから評価項目として除外した。複数の器官に同じグレードの症状が認められた場合は、その器官症状の重篤性より循環器症状＞呼吸器症状＞消化器症状の順に主症状を定めた。

改善は、各器官症状のグレードが投与前と比較して 1 段階以上低下した場合と定義した。

副次評価項目は、1）代替治療が不要であった患者の割合、2）各時点における各器官症状のグレード、3）各時点における各器官症状の総合グレード、4）器官症状別の消失までの時間とした。

2.7.3.2.1.3.3　薬力学測定項目

薬力学測定項目は、ABPM 装置で測定される SBP、DBP 及び PR であった。

SBP、DBP 及び PR の平均値の推移及びベースラインからの平均変化量（臨床反応と定義）の推移の両方で PD 反応を測定した。

2.7.3.2.1.3.4　安全性評価

有害事象を収集し、ARS-1 の安全性及び忍容性を評価した。詳細な身体的検査をスクリーニング時に実施した。IgE 及び特異的 IgE 測定用の採血をスクリーニング時又は OFC 前に実施した。その他の安全性評価項目はバイタルサイン及び心電図であった。

2.7.3.2.1.3.5　有効性の結果

15 例全例に OFC に対するグレード 2 以上の症状が 1 件以上認められ、全体で 18 件報告された（表 2.7.3-20）。このうち、15 件が主症状とみなされた（表 2.7.3-21）。

表 2.7.3-20　グレード 2 以上の全ての事象

Organ System	ARS-1 1.0 mg (n = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (n = 9) n(%)	Total (n = 15) n(%)
Cardiovascular	0 (0)	1 (8.3)	1 (5.6)
Gastrointestinal	3 (50.0)	4 (33.3)	7 (38.9)
Respiratory	3 (50.0)	5 (41.7)	8 (44.4)
Skin and Mucosal	0 (0)	2 (16.7)	2 (11.1)
Total	6	12	18

Source: EPI JP03 CSR, Table 15

表 2.7.3-21　主症状

Organ System	ARS-1 1.0 mg (n = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (n = 9) n(%)	Total (n = 15) n(%)
Cardiovascular	0 (0)	1 (11.1)	1 (6.7)
Gastrointestinal	3 (50.0)	4 (44.4)	7 (46.7)
Respiratory	3 (50.0)	4 (44.4)	7 (46.7)
Total	6	9	15

Source: EPI JP03 CSR, Table 16

2.7.3.2.1.3.5.1　有効性の主要評価項目 – 15 分時点の改善

グレード 2 以上の症状発現後に直ちに ARS-1（1.0 mg 又は 2.0 mg）を投与し、投与後 15 分時点で患者を評価した。

- ARS-1 1.0 mg 投与を受けた 6 例中 5 例（83.3%）に 1 グレード以上の改善が認められた。
- ARS-1 2.0 mg 投与を受けた 9 例中 6 例（66.7%）に 1 グレード以上の改善が認められた。

・　以上より、両方の用量で、合計 15 例中 11 例（73.3%）にグレード 1 以上の改善が認められた。

2.7.3.2.1.3.5.2　有効性の副次評価項目

代替治療が不要であった患者の割合

代替治療が不要であった患者の割合の要約を表 2.7.3-22 に示す。

表 2.7.3-22　代替治療が不要であった患者の割合

	ARS-1 1.0 mg (n = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (n = 9) n(%)	Total (n = 15) n(%)
Number of subjects who did not require adrenaline within 15 minutes	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
Number of subjects who did not require adrenaline in entire treatment*	6 (100.0)	8 (88.9)	14 (93.3)
Number of subjects who did not require other alternative medicines within 15 minutes	6 (100.0)	8 (88.9)	14 (93.3)
Number of subjects who did not require other alternative medicines in entire treatment	3 (50.0)	4 (44.4)	7 (46.7)

* One patient ([redacted]) developed a biphasic reaction 2 hours and 45 minutes following administration of ARS-1 and was treated with adrenaline at the time of that reaction.

Source: EPI JP03 CSR, Table 14.2.2

時点別の各器官症状のグレード

ARS-1 投与 5 分後から全ての器官症状の評価を開始した。

全てのグレード 2 の症状の消失の推移を図 2.7.3-8 に示す。循環器症状（1 例）を除き、ARS-1 投与から 5 分以内（最初の評価時点）に、症状のグレードの平均値が低下し始めた。

なお、アナフィラキシーガイドラインにおいて循環器症状の重症度分類にはグレード 1 は定義されていない。循環器症状はグレード 2（蒼白、血圧軽度低下、頻脈）又はグレード 0（症状なし）に分類される。